Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN KÖLN
R. DEGKWITZ NEW YORK
W. KELLER FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL WÜRZBURG
E. ROMINGER FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT MÜNCHEN

86. BAND, 1. HEFT
MIT 36 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 27. OKTOBER 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinderheilk.

Preis DM 27,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitäts-Kinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig-Rehn-Str. 14

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

86. Band — 1. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Versé, H., Das Ketonämieproblem im Kindesalter („acetonämisches Erbrechen"). Klinische und experimentelle Untersuchungen. I. Zur Symptomatologie des periodischen Erbrechens mit Ketonämie. Mit 5 Textabbildungen 1

Prinz, W., Das Elektrophoresebild der akuten Glomerulonephritis im Kindesalter. Mit 1 Textabbildung 31

Schulte, F. J., A. Struppler, R. Scheininger u. M. Kukku, Die reflektorische Aktivierbarkeit spinaler Motoneurone nach Poliomyelitis anterior acuta. Zugleich eine vergleichende elektromyographische Untersuchung verschiedener Areflexien im Kindesalter. Mit 6 Textabbildungen 44

Plenert, W., u. H. Zöllner, Studien der Serumlipide im Kindesalter. II. Das Verhalten der Serumlipide nach Aufnahme verschiedener Fette. Mit 6 Textabbildungen 58

Plenert, W., u. H. Zöllner, Studien der Serumlipide im Kindesalter. III. Serumlipide und Fettbelastungen bei verschiedenen Krankheiten im Kindesalter. Mit 7 Textabbildungen 69

Oehme, J., Grundlagen und Bedeutung der Immuntoleranz 77

Zeisel, H., Abbauprodukte der Catechinamine im Harn des Kindes. Mit 6 Textabbildungen 89

Rutenfranz J., Th. Hellbrügge, E. Keilhacker u. R. Hocke, Über das Verhalten des Blutdrucks von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und Ruhe. II. Mitteilung. Zur Frage einer Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen unter Berücksichtigung des Amplitudenfrequenzproduktes bei Arbeit. Mit 5 Textabbildungen 102

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Vor kurzem erschien:

Klinische Probleme der Poliomyelitis und verwandter Viruskrankheiten

Achtes Freiburger Symposion

an der Medizinischen Universitäts-Klinik vom 29. bis 31. Oktober 1960

Herausgegeben von Privat-Dozent Dr. F. Wöhler, Medizinische Universitäts-Klinik, und Professor Dr. O. Vivell, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br.

Mit 103 Abbildungen. VIII, 234 Seiten Gr.-8°. 1961. Steif geheftet DM 56,—

ZUR INFORMATION

Die Zunahme der Erkrankungen an Poliomyelitis und verwandten Viruskrankheiten in den hochzivilisierten Ländern mit den daraus folgenden prophylaktischen und therapeutischen Problemen sowie die schnellen Fortschritte der Virologie mit der Differenzierung zahlreicher Virusgruppen ließen es wünschenswert erscheinen, in einem Symposion alle diese Probleme von bekannten Spezialisten aufzeigen zu lassen, um dadurch einen zusammenfassenden, aktuellen Überblick über dieses hochinteressante Gebiet zu erlangen.

Durch den großen Kreis von Experten ergaben sich in der Diskussion der einzelnen Vorträge viele wertvolle Ergänzungen, die ebenfalls wiedergegeben werden.

SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Ein neuer Zweig unserer Säuglingsernährung

Zur Glücksklee Milch (7,5%) als bewährte Säuglingsernährung kommt jetzt neu hinzu

Glücksklee fürs Baby

6 feine tellerfertige Obst- und Gemüsegerichte für Babys schon ab 6 Wochen

- Nur mit ausgesuchten Obst- und Gemüsesorten hergestellt.
- 2 erlesene Fleischgerichte für Babys schon ab 6 Monaten!
- Aufs feinste homogenisiert – außergewöhnlich gut bekömmlich.
- 6 Sorten – jeweils dem Säuglingsalter entsprechend zusammengestellt.

Karottensaft	Spinatbrei
Früchtebrei	Karotten mit Leber
Karottenbrei	Reis mit Kalbfleisch

- Viel schnellere Gewöhnung an die Erwachsenenkost durch die neue abwechslungsreiche Babynahrung.

Gern senden wir Ihnen Literatur über die Anwendung von Glücksklee Milch und „Glücksklee fürs Baby".

GLÜCKSKLEE HAMBURG Wissenschaftliche Abteilung

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitäts-Kinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig-Rehn-Str. 14

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

86. Band

Inhaltsverzeichnis

1. Heft

Seite

Versé, H., Das Ketonämieproblem im Kindesalter („acetonämisches Erbrechen"). Klinische und experimentelle Untersuchungen. I. Zur Symptomatologie des periodischen Erbrechens mit Ketonämie. Mit 5 Textabbildungen 1

Prinz, W., Das Elektrophoresebild der akuten Glomerulonephritis im Kindesalter. Mit 1 Textabbildung 31

Schulte, F. J., A. Struppler, R. Scheininger u. M. Kukku, Die reflektorische Aktivierbarkeit spinaler Motoneurone nach Poliomyelitis anterior acuta. Zugleich eine vergleichende elektromyographische Untersuchung verschiedener Areflexien im Kindesalter. Mit 6 Textabbildungen 44

Plenert, W., u. H. Zöllner, Studien der Serumlipide im Kindesalter. II. Das Verhalten der Serumlipide nach Aufnahme verschiedener Fette. Mit 6 Textabbildungen 58

Plenert, W., u. H. Zöllner, Studien der Serumlipide im Kindesalter. III. Serumlipide und Fettbelastungen bei verschiedenen Krankheiten im Kindesalter. Mit 7 Textabbildungen 69

Oehme, J., Grundlagen und Bedeutung der Immuntoleranz 77

Zeisel, H., Abbauprodukte der Catechinamine im Harn des Kindes. Mit 6 Textabbildungen 89

Rutenfranz J., Th. Hellbrügge, E. Keilhacker u. R. Hocke, Über das Verhalten des Blutdrucks von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und Ruhe. II. Mitteilung. Zur Frage einer Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen unter Berücksichtigung des Amplitudenfrequenzproduktes bei Arbeit. Mit 5 Textabbildungen 102

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Vor kurzem erschien:

Klinische Probleme der Poliomyelitis und verwandter Viruskrankheiten

Achtes Freiburger Symposion

an der Medizinischen Universitäts-Klinik vom 29. bis 31. Oktober 1960

Herausgegeben von Privat-Dozent Dr. F. Wöhler, Medizinische Universitäts-Klinik, und Professor Dr. O. Vivell, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br.

Mit 103 Abbildungen. VIII, 234 Seiten Gr.-8°. 1961. Steif geheftet DM 56,—

ZUR INFORMATION

Die Zunahme der Erkrankungen an Poliomyelitis und verwandten Viruskrankheiten in den hochzivilisierten Ländern mit den daraus folgenden prophylaktischen und therapeutischen Problemen sowie die schnellen Fortschritte der Virologie mit der Differenzierung zahlreicher Virusgruppen ließen es wünschenswert erscheinen, in einem Symposion alle diese Probleme von bekannten Spezialisten aufzeigen zu lassen, um dadurch einen zusammenfassenden, aktuellen Überblick über dieses hochinteressante Gebiet zu erlangen.

Durch den großen Kreis von Experten ergaben sich in der Diskussion der einzelnen Vorträge viele wertvolle Ergänzungen, die ebenfalls wiedergegeben werden.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Ein neuer Zweig unserer Säuglingsernährung

Zur Glücksklee Milch (7,5%) als bewährte Säuglingsernährung kommt jetzt neu hinzu

Glücksklee fürs Baby

6 feine tellerfertige Obst- und Gemüsegerichte für Babys schon ab 6 Wochen

* Nur mit ausgesuchten Obst- und Gemüsesorten hergestellt.
* 2 erlesene Fleischgerichte für Babys schon ab 6 Monaten!
* Aufs feinste homogenisiert – außergewöhnlich gut bekömmlich.
* 6 Sorten – jeweils dem Säuglingsalter entsprechend zusammengestellt.

Karottensaft	Spinatbrei
Früchtebrei	Karotten mit Leber
Karottenbrei	Reis mit Kalbfleisch

* Viel schnellere Gewöhnung an die Erwachsenenkost durch die neue abwechslungsreiche Babynahrung.

Gern senden wir Ihnen Literatur über die Anwendung von Glücksklee Milch und „Glücksklee fürs Baby".

GLÜCKSKLEE HAMBURG Wissenschaftliche Abteilung

Handbuch der allgemeinen Pathologie

Herausgegeben von

Professor Dr. F. BÜCHNER, Freiburg i. Br. · Professor Dr. E. LETTERER, Tübingen · Professor Dr. F. ROULET, Basel

In zwölf Bänden

Im Herbst 1961 wird erscheinen:

Band V

Hilfsmechanismen des Stoffwechsels

In zwei Teilen — Redigiert von E. LETTERER

Erster Teil

Bearbeitet von zahlreichen Fachgelehrten

Mit etwa 326 Abbildungen. Etwa 1008 Seiten Gr.-8°. 1961.
(9 Beiträge in deutscher und 1 Beitrag in englischer Sprache)

Vorbestellpreis gültig bis zum Erscheinen Ganzleinen DM 268,—
Endgültiger Ladenpreis nach Erscheinen Ganzleinen DM 335,—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuches gilt der Vorbestellpreis auch nach Erscheinen des Bandes weiter als Subskriptionspreis, jedoch ist jeder Band und Bandteil zum Ladenpreis einzeln käuflich

INHALTSÜBERSICHT

The normal physiology of the digestive system. By J. E. THOMAS, Loma Linda/Cal., USA, and M. H. F. FRIEDMAN, Philadelphia/Pa., USA · Die Pathologie der Verdauung und Resorption. Von E. JECKELN, Lübeck · Die parenterale Verdauung. Von H. HEINLEIN, Köln · Der Stofftransport. Von H.-H. BENNHOLD und H. H. OTT, Tübingen · Physiologie der Atmung. Die Lungenbelüftung und der alveolare Gasaustausch. Von U. C. LUFT, Albuquerque/N.-Mex., USA · Die Atmungsregulation. Von W. SCHOEDEL, Göttingen · Pathologische Physiologie der Atmung. Von H. W. KNIPPING und W. BOLT, Köln, unter Mitwirkung von H. VALENTIN und H. VENRATH, Köln · Die allgemeine Pathologie der äußeren Atmung. Von W. GIESE, Münster/Westf. · Die Orthologie und Patholgoie der Kreislauffunktion. Von W. SCHOEDEL, Göttingen, und F. GROSSE-BROCKHOFF, Düsseldorf · Die allgemeine Pathologie des Blutkreislaufs. Von F. BÜCHNER, Freiburg i. Br. · Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

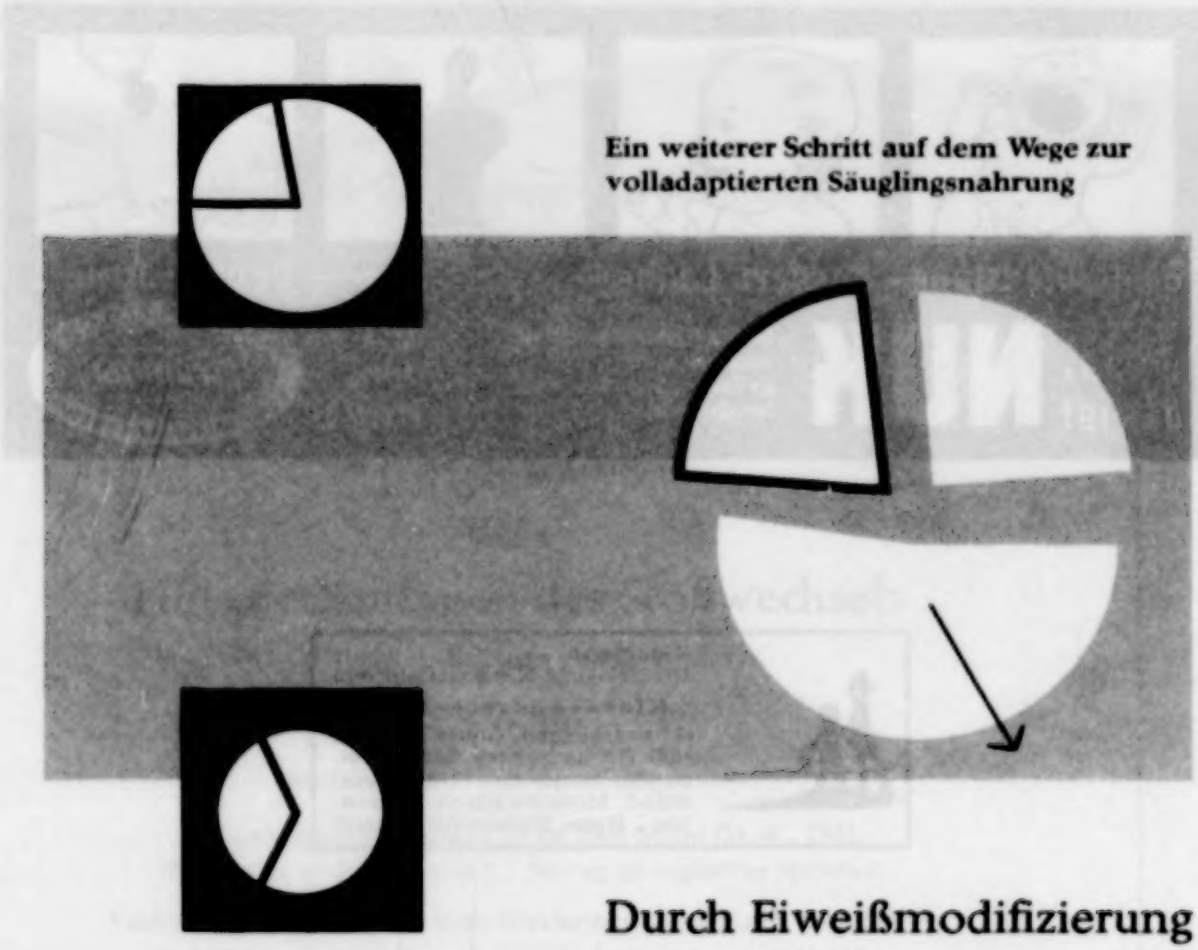
Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Praecutan
mildes, schwachsaures Hautreinigungsmittel, alkali- und seifenfrei, ungefärbt, nicht parfümiert, völlig reizlos, ausgezeichnet hautverträglich, erhöht den natürlichen Säuremantel der Haut und damit deren Abwehrfunktion.
Zur Verwendung bei allen Hautkrankheiten und für den Arzt ad. us. prop.

Praecutan fest
vereinigt die Vorteile des flüssigen Praecutan mit der bequemen Anwendungsweise eines Reinigungsmittels in Stückform.

Plastikflasche mit 100 g
200 g
1000 g
Stück ca. 90 g

Alleinverkauf für die Bundesrepublik:
DRUGOFA G.M.B.H. KÖLN
Postfach 367



Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung

Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 1—30 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Das Ketonämieproblem im Kindesalter („acetonämisches Erbrechen") Klinische und experimentelle Untersuchungen

I. Zur Symptomatologie des periodischen Erbrechens mit Ketonämie

Von

Horst Versé

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. April 1961)

Einleitung

Trotz der durch die neueren biochemischen Erkenntnisse besonderen pädiatrischen Aktualität des Problems des sogenannten „acetonämischen Erbrechens" fehlt in der neueren deutschsprachigen Literatur eine zusammenfassende Bearbeitung, deren letzte 1935 durch Ström in „Periodisches Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern" unter vorwiegend klinischen Gesichtspunkten und 1936 durch Wallis in der Ergebnisarbeit „Das rekurrierende Erbrechen mit Acetonämie" erfolgt sind. Inzwischen wurden zahlreiche, einzelne Forschungsergebnisse berücksichtigende, in Auffassung und therapeutischen Schlüssen aber oft divergierende Einzelarbeiten publiziert, so daß ihre Sichtung und Zusammenfassung unter gleichzeitiger *Auswertung des eigenen klinischen Erfahrungsgutes von 1950—1960* und entsprechendem *Beitrag eigener biochemischer Untersuchungsergebnisse* nützlich erscheint.

Im Verlauf fast eines Jahrhunderts ist es trotz dieser Fülle einschlägiger Einzelarbeiten immer *noch nicht gelungen, das Wesen des „periodischen Erbrechens mit Ketonämie" (pEK) völlig zu klären*, wie Royer u. Lestradet noch 1959 von „un chapitre bien obscur de la pathologie infantile" sprachen (s. a. Dost 1961). Jedoch war es möglich, Schritt um Schritt die metabolischen Störungen aufzudecken und daraus therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Hieraus erhellt die Schwierigkeit des fraglichen Problems, dessen frühere Bearbeitung zudem durch auseinanderklaffende Definitionen erschwert wurde, so daß eine begriffliche Klärung vorangestellt sei.

Synonyma

Das „periodische Erbrechen mit Ketonurie" (Rossi, Royer u. a.) ist identisch mit den beiden anfangs genannten Begriffen, neben ihnen sind als weitere *Synonyma*

zu nennen: persistierendes Erbrechen (ROTCH), cyclisches Erbrechen (EDSALL), rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie (GILIBERTI, KLEINSCHMIDT, WALLIS u. a.), Vomissements à réchutes (MORICHAU-BEAUCHANT), gastric neurosis (SNOW), periodisches Erbrechen mit Acetonämie (HUTINEL, MARFAN), periodische Acetonämie der Kinder (HECKER), acetonämisches Erbrechen (BESSAU, GLANZMANN, MAYERHOFER, SALOMONSEN u. a.), idiopathische ketonämische Krisen (ROYER) und ketonämische Krisen (KRAINICK).

Definition

Das pEK ist nach ROSSI den *transitorischen Formen der Ketose* — als „periodische idiopathische Ketose" nach ROYER — zuzuordnen, die unter anderem aus ungenügender Kohlenhydratzufuhr, exzessivem Kohlenhydratverbrauch oder mangelhafter Glykolyse resultieren und der mehr persistierenden bzw. permanenten Ketosebereitschaft, z. B. bei Diabetes mellitus und bei der Leberglykogenose, gegenüberstehen.

WALLIS gibt für das pEK folgende Definition: „Krankheit des Kindesalters, die durch oftmalige, in mehr oder weniger großen Zwischenräumen wiederkehrende Attacken unstillbaren Erbrechens bei gleichzeitiger schwerer Störung des Allgemeinbefindens und Ausscheidung von Aceton durch Atemluft sowie von Ketonkörpern durch den Harn charakterisiert ist. Den Brechanfällen liegt dabei kein anatomisch nachweisbares äquivalentes Substrat zu Grunde, in den Zwischenräumen zwischen einzelnen Anfällen sind die betreffenden Kinder anscheinend völlig gesund."

Hierdurch soll eindeutig abgegrenzt werden gegenüber den *sogenannten „sekundären", auf* der *Ketosebereitschaft* insbesondere *des Kleinkindes beruhenden Ketonämien* bzw. *-urien* mit Erbrechen als *Begleit*symptomen vieler Krankheiten. Diese Definition richtet sich unter Hinweis auf die differente Klinik beider Gruppen (s. a. DAVIS, FORNARA, KLEINSCHMIDT, MARFAN, PACCHIONI, ZADE u. a.) gegen die extreme These KOSTYALS, der Unterschied zwischen genuinem periodischem Erbrechen und „sekundärem" ketonischem Erbrechen sei nur dadurch gegeben, daß man bei letzterem — im Gegensatz zu ersterem — die auslösenden Momente kenne. ROYER u. LESTRADET aber fordern als Voraussetzung für eine Zuordnung zum Syndrom pEK mindestens dreimaliges unstillbares Erbrechen mit Ketose. Unter ausdrücklicher Betonung der Periodizität im Gegensatz zu den sporadischen, infektbedingten symptomatischen Ketonämien und Brechattacken läßt sich diese *Definition* für unsere Betrachtungen entsprechend der inzwischen gewonnenen Erkenntnisse wie folgt erweitern: *Das periodische Erbrechen mit Ketonämie und Ketonurie ist als besondere krisenhafte Stoffwechselreaktion eines konstitutionell geprägten kindlichen Organismus auf verschiedene auslösende Ursachen (emotionell, allergisch, infektiös, toxisch, traumatisch, diätetisch) aufzufassen, wobei sich die diesen Kindern eigene Stoffwechselreaktion über die allgemeine Ketosebereitschaft des Kindesalters hinaus auch im Intervall durch Provokation nachweisen läßt.*

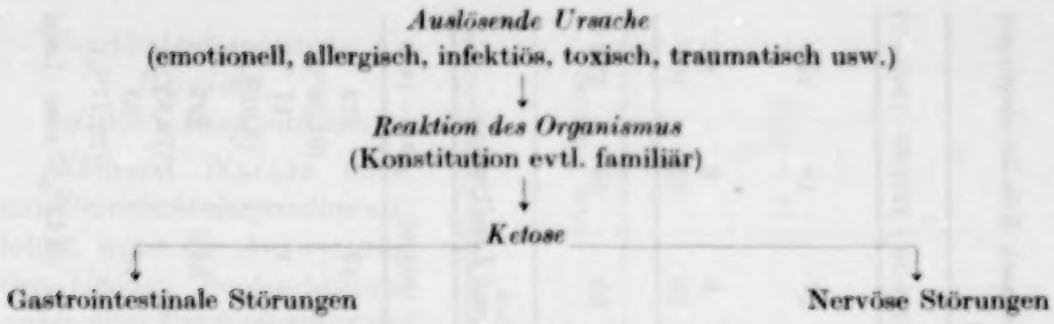


Abb. 1. Pathogenese der Ketose (nach Rossi)

Klinik des periodischen Erbrechens mit Ketonämie

Verbreitung und Häufigkeit

Das pEK wurde (zit. n. Hecker) schon von Ainslie (1753) und Warburg (1770) beobachtet und ausführlicher durch Gruere (1840) beschrieben, späterhin von Lombard (1861) und Gee (1882). Um 1890 bis 1900 fand es stärkere Beachtung in Amerika und Frankreich (v. a. Comby, Marfan). Wallis konnte keine echten Differenzen zwischen den einzelnen Kulturländern feststellen hinsichtlich der *Häufigkeit des Auftretens*, allerdings erfasse man in skandinavischen Ländern hierunter auch oft sekundäre Fälle. Valls Conforto hingegen betont eine Häufung in den Mittelmeerländern, insbesondere in heißen Regionen, während er eine Divergenz durch Aufenthalt in verschiedenen Höhenlagen auch tierexperimentell ausgeschlossen haben will. Eindrucksgemäß läßt sich nach Literaturangaben doch auf — teilweise evtl. therapeutisch bedingte — Intensitätsunterschiede und auf Häufigkeitsdifferenzen zwischen den romanischen Ländern und unseren Regionen schließen, die nicht nur, wie Wallis annimmt, durch bessere Kenntnis des pEK bedingt sein dürften. Ob hierbei durch die stärkere familiäre Umsorgung mit entsprechendem emotionalem „Reizpotential" oder auch rein konstitutionell eine Prädisposition gegeben ist, muß offen bleiben, da vergleichbare Unterlagen fehlen. Gottlieb verwies auf *regionäre* Divergenzen innerhalb eines Landes, d. h. auf häufigeres Auftreten in Westfalen gegenüber Bayern. Der Eindruck einer *Zunahme von pEK* wurde in den verschiedenen Zeitabschnitten mehrmals geäußert, er *scheint* so *nicht reell* zu sein (z. B. Stolte, Diskussionsbeitrag Z. Kinderheilk. **26**, 24 (1932) und Klinke 1956), *wie auch aus unserer ein Jahrzehnt umfassenden Zusammenstellung hervorgeht* (Tabelle 1). Eine *deutliche Bevorzugung der Stadtkinder gegenüber den Landkindern* ist aus Tabelle 2 zu entnehmen, wie auch *pEK in den sozial höherstehenden Schichten häufiger* gefunden wird, was — allerdings nicht unwidersprochen — von Bruckner, Fischl, Hecker, E. Mayerhofer u. a. beobachtet und von uns bestätigt werden konnte (Tabelle 3).

Tabelle 1. *Aufgliederung der Aufnahmen von periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie nach Kliniksjahrgängen* (ausgenommen Scharlachketonämien und leichtere, ganz flüchtige Infektketonämien)

	Kliniksjahrgang											
	1949/50	1950/51	1951/52	1952/53	1953/54	1954/55	1955/56	1956/57	1957/58	1958/59	1959/60	1949—59
pEK Gesamtaufnahmen pro Jahr	9	3	2	6	14	29	28	24	30	27	18	190
davon Erstaufnahmen	4	1	1	3	5	18	13	13	10	9	6	83
Rezidive	5	2	1	3	9	11	15	11	20	18	12	107
sEK Gesamtaufnahmen pro Jahr	4	5	18	30	27	35	33	44	38	69	69	372

Tabelle 2. *Die Häufigkeit von periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie bei Stadt- und Landkindern*

		Kliniksjahrgang											
		1949/50	1950/51	1951/52	1952/53	1953/54	1954/55	1955/56	1956/57	1957/58	1958/59	1959/60	1949—1959
pEK 190 Aufn.[1]	Stadt	9	3	2	5	13	27	25	18	29	25	17	173 (91,09%)
	Land	—	—	—	1	1	2	3	6	1	2	1	17 (8,91%)
sEK 372 Aufn.	Stadt	3	4	13	29	21	26	24	38	34	54	51	297 (79,83%)
	Land	1	1	5	1	6	9	9	6	4	15	18	75 (20,17%)

[1] Bei 83 pEK (also ohne Wiederaufnahmen) waren 76 Patienten (91,57%) Stadtkinder, während nur 7 (8,43%) vom Land stammten.

Geschlechtsdisposition, Heredität, familiäre Dispositionen

Während Wallis noch eine *Geschlechtsdisposition* ablehnt, weist die Auswertung des eigenen Beobachtungsgutes eine *Prädisposition des weiblichen Geschlechts* auf (Tabelle 4), wie sie auch Bondy u. Comby feststellten und aus der Publikation von Debré (1956) mit fünf männlichen gegenüber neun weiblichen Fällen zu schließen ist. Für eine *Familiarität* des pEK, die u. a. von Comby, Debré, Dorlencourt, Hecker, Hutinel, Marfan und Royer auf Grund von *Geschwisterfällen* angenommen wird, lassen sich aus unserem Beobachtungsgut *von 83 pEK nur drei Geschwisterfälle* anführen (Kontrollgruppe mit 372 symptomatischen EK unter Ausschluß von scharlachbedingten Ketonämien: sechs Geschwisterfälle), davon einmal eineiige Zwillinge und ein zweites Geschwisterpaar, von dem das eine laut Anamnese einer ketonämischen Stoffwechselkrise in einem auswärtigen Krankenhaus erlegen war. In zwei anderen Fällen litt die *Mutter* der Patientin in ihrer Jugend ebenfalls unter pEK.

Soweit anamnestisch festgelegt, fand sich in den Familien der Patienten mit pEK viermal (4,81%) gegen-

Tabelle 3. *Soziale Schichtung der Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie, einer vegetativ-stigmatisierten Untersuchungs- und einer Scharlachvergleichsgruppe* (Freund) *nach väterlichen Berufsgruppen*

	Akademiker, höhere Beamte, leitende Berufsstellung	Gehobener Mittelstand, Kaufleute	Mittelstand, Handwerker, Angestellte	Arbeiter	Ohne Angaben
I. pEK (n = 83)	14 (16,86%)	33 (39,75%)	23 (27,7%)	13 (15,66%)	—
II. sEK (n = 367)	60 (16,21%)	101 (25,67%)	113 (30,54%)	93 (25,13%)	5 (n = 367)
III. Scharlachgruppe 1950/56 (Freund) (n = 346)	46 (13,1%)	73 (21,1%)	128 (36,99%)	99 (28,9%)	—
IV. Veget.-stigmat. Unters.-Gruppe (Freund) (n = 300)	51 (17,0%)	85 (28,3%)	112 (37,3%)	42 (14%)	—

Tabelle 4. *Alter und Geschlecht von Patienten mit periodischem bzw. sympto-*

	Aufnahmefälle	♂♂	♀♀	2. ♂♂	2. ♀♀	3. ♂♂	3. ♀♀	4. ♂♂	4. ♀♀	5. ♂♂	5. ♀♀	6. ♂♂	6. ♀♀
				3	3	6	8	4	22	15	17	20	26
I. pEK	190	72	118	6		14		26		32		46	
	100%	37,8%	62,2%	3,15%		7,36%		13,6%		16,75%		24,1%	
bzw.	83	29	54										
	100%	35%	65%										
				32	42	35	34	28	42	20	32	24	20
II. sEK	372	177	195	74		69		70		52		44	
	100%	47,58%	52,42%	19,89%		18,54%		18,81%		13,97%		11,82%	
III. Scharlachgruppe 1950/56 (FREUND)	346	163	183	Durchschnittsalter 8,1 Jahre								28	39
	100%	47,1%	52,9%									67	
												19,5%	

über der Vergleichsgruppe mit 17mal (4,57%) eine *allergische Belastung*, während die *eigene allergische Belastung* der Patienten mit 7,22% (sechs Fälle, vorwiegend Ekzem und einmal Asthma) gegenüber 3,76% (14 Fälle) der Vergleichsgruppe erhöht gefunden wurde (Tabelle 5). Erwähnt sei in dieser Hinsicht, daß viermal *Diabetes eines Elternteils* (1,07%) in unserer Kontrollgruppe einem Fall väterlichen Diabetes (1,2%) bei den pEK gegenübersteht, während *Pylorospasmus* nur einmal bei den pEK gefunden wurde (Kontrollgruppe dreimal, d. h. 1,2:0,8%). Diese Beobachtungen entsprechen quantitativ nicht den von TALLERMANN getroffenen Feststellungen, der bei 40 Fällen pEK 4 mit eigener, aber sogar 18 mit familiärer allergischer Manifestation, d. h. ein wesentlich höheres Verhältnis als in der Kontrollserie, gefunden hat. Auch DEBRÉ, MARFAN, E. MAYERHOFER, ROYER, SALOMONSEN u. BJELKE verwiesen auf allergische Phänomene bei Kindern mit pEK. Eine *erbliche Belastung* im Sinne eines „*Neuroarthritismus*" (Migräne, Asthma, Gicht, Steinleiden, Fettsucht) in der Ascendenz postulierten früher französische Autoren (COMBY, DORLENCOURT, HUTINEL), während BONDY, CURSCHMANN, HECKER, KOSTYÀL und v. PFAUNDLER einen Zusammenhang mit exsudativer Diathese annehmen, Beziehungen, die sich aus unserem Krankengut nicht eindeutig ableiten ließen. Auch STRÖM fand in der Ascendenz seiner pEK (14 Fälle) eine auffallende Migränehäufung, ROYER (1959) beobachtete bei seinen pEK-Fällen sechs sichere und elf wahrscheinliche Migränefälle. Wir konnten hingegen nur neunmal bei einem Elternteil unserer pEK Migräne feststellen.

matischem Erbrechen mit Ketonämie sowie von einer Scharlachvergleichsgruppe

Lebensjahr	7.		8.		9.		10.		11.		12.		13.		14.		15.	
	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀
	11	14	6	12	3	8	1	7	1	1	2	0						
	25		18		11		8		2		2		Durchschnittsalter					
	13,15%		9,45%		5,78%		4,21%		1,05%		1,05%		5,5 Jahre					
	18	10	8	5	4	7	5	1	3	1	0	1						
	28		13		11		6		4		1		Durchschnittsalter					
	7,52%		3,49%		2,95%		1,61%		1,07%		0,26%		3,11 Jahre					
	24	36	25	34	27	24	20	17	13	17	14	9	5	5	6	2	1	0
	60		59		51		37		30		23		10		8		1	
	17,3%		17,0%		14,4%		10,6%		8,67%		6,6%		2,8%		2,2%		0,28%	

Allgemeine Symptomatologie

Die *klinische Symptomatologie* des pEK wird ausführlich von WALLIS und in den pädiatrischen Lehrbüchern beschrieben (z. B. SCHREIER in OPITZ u. DE RUDDER, VAN CREVELD in FANCONI u. WALLGREN, GLANZMANN u. a.), so daß sie hier bewußt kurz angeführt sei.

Erstmanifestation, Durchschnittsalter, Dauer des pEK

Die *Erstmanifestation* läßt sich in unserem Krankengut *vom 14. Lebensmonat* (in diesem Falle rezidivierend bis zum 11. Lebensjahr, in einem anderen Fall Beginn mit 20 Monaten und rezidivierender Verlauf bis zum 8. Lebensjahr) *bis zum 7. Lebensjahr* nachweisen. Diese Beobachtungen decken sich mit den Angaben von KLINKE (1956), ROSSI u. a., während ROYER den Beginn erst mit dem 3. Lebensjahr und die *Dauer* auf 7—10 Jahre ansetzt, d. h. also *Schwinden des pEK mit Einsetzen der Pubertät zwischen 12. und 14. Lebensjahr* (s. a. Tabelle 4). Frühzeitigen Beginn im Säuglingsalter (MARFAN, MELLANBY, RACHFORD) konnten wir nicht beobachten, auch nur einmal früheren Pylorospasmus. Das *Durchschnittsalter unserer pEK* (bezogen auf ihre gesamten Aufnahmen) *beträgt 5,5 Jahre* (gegenüber 3,11 Jahren in der Vergleichsgruppe).

Prodromalstadium, Auslösung und Verlauf ketonämischer Krisen

Inkonstant, aber häufig ließen sich *Prodromalerscheinungen* (Kopfschmerzen, Unwohlsein, psychische Störungen, Reizbarkeit, Apathie oder auch Obstipation und Inappetenz) an 1 bis 2 Vortagen auffinden, die mit oft am frühen Morgen einsetzendem, dann unstillbar werdendem Erbrechen, Acetonfoetor und Ketonurie zum Vollbild überleiten. Vorausgehende oder gleichzeitig mit dem Vollbild verlaufende *kolikartige Bauchschmerzen* wurden sehr häufig angegeben. Während zunächst

Tabelle 5. *Allergische Belastung bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie sowie sonstige familiäre Belastungen*

	Allergische Diathese des Patienten	Familiäre allergische Belastung	Andere Belastungen der Familie	Besonderheiten des Patienten
I. pEK (n = 83)	6 (7,22%)	4 (4,81%)	2mal Mutter früher mit pEK belastet 2mal Geschwister mit pEK belastet 1mal Vater Ulcusträger 1mal Vater Diabetiker	1 früherer Pylorospasmen 1 Adipsogigant 1 Hydrocephalus internus 1 Enuretiker
II. sEK (n = 372)	14 (3,76%)	17 (4,57%)	4mal ein Elternteil Diabetiker 1mal rheumatische Familienbelastung 1mal Vater Ulcusträger 1mal Mutter Nierensteine	1 Mongolismus 3 frühere Pylorospasmus 1 frühere Rumination 2 hirnorganische Anfallsleiden 3 respiratorische Affektkrämpfe 9 Enuretiker

mehr *schleimiges Erbrechen* erfolgt, kommt es später zu *galligen Entleerungen*, die von GILIBERTI und auch STRÖM oft *als Zeichen baldiger Beendigung der Krise* gewertet werden, wie es auch in unseren Fällen öfters zutraf. Auch hämorrhagisches Erbrechen kann gelegentlich in den letzten Phasen beobachtet werden.

Als *auslösende Faktoren* lassen sich sowohl *Infekte* der oberen Luftwege mit febrilem Verlauf als auch *emotionelle* (Aufregung vor Nikolaus-, Advents-, Weihnachts- oder Geburtstagsfeiern, Eifersuchts- und Angstreaktionen, z. B. Furcht vor Bestrafung wegen schlechter Zensuren, Freude über die Heimkehr der Eltern von einer Reise), *diätetische* (fettreiche Mahlzeiten, z. B. Schmalzgriebenbrot, Schlagsahne, Mayonnaise, aber auch Magenbelastung durch übermäßigen Obstgenuß oder durch Trinken eiskalten Wassers) oder *physische Alterationen* (stärkere körperliche Anstrengungen, auch Bahn- und Autofahrten im Sinne von Kinetosen) eruieren, oft jedoch fehlen in Anamnese bzw. klinischem Untersuchungsbefund kausale Anhaltspunkte (s. a. Abb. 1).[1] Unsere Fälle von pEK boten nur

[1] Meteorobiologische Zusammenhänge s. Teil II.

sehr selten eine ausgesprochene Abneigung gegen Fettnahrung oder zeigten gar Vorliebe für fetthaltige Speisen, wie sie von SIWE und auch STRÖM beobachtet wurde. Bei 83 pEK konnte anamnestisch lediglich zweimal Milchablehnung, einmal Ablehnung fetten Fleisches, einmal Widerwillen gegen Obst und Spinat festgestellt werden, d. h. keine auffallende Häufung im Vergleich zu den 372 Fällen mit symptomatischem EK. *Allergische Begleiterscheinungen*, wie urticarielles Exanthem (DEBRÉ 1956, FRÖHLICH, KOSTYÁL), Quincke-Ödem (SALOMONSEN) oder Asthma (DEBRÉ, GLANZMANN, HUTINEL, MARFAN), die von MARFAN u. a. als mögliche Anfallsäquivalente gedeutet wurden, konnten wir *in unserem Krankengut lediglich in zwei Fällen* beobachten: Bei einem Jungen mit typischem Bronchialasthma erfolgte jeweils mit einem *Asthma*anfall die Auslösung eines pEK, in einem anderen Fall bestand gleichzeitig *Gesichtsekzem*.

Die einzelnen Anfälle zeigen ebenso wie ihre Auslösung beim gleichen Patienten mit pEK wechselnde klinische Symptome sowohl hinsichtlich der Intervalle als auch der Intensität und Dauer der ketonämischen Krisen, deren Leitsymptom Ketonämie mit konsekutivem Acetonfoetor und Ketonurie bleibt. In *vereinzelten Fällen* von pEK konnte schon *vor Einsetzen des Erbrechens Ketonurie bzw. Acetonfoetor als primäres Symptom* erfaßt werden (BESSAU, BIEDERMANN, HECKER, HOWLAND u. RICHARDS, HUNGERLAND, SALOMONSEN und STRÖM), womit sich die Kausalität des Erbrechens für die Ketonämie — ebenso wie mit der oft ohne Erbrechen einhergehenden hohen diabetischen Ketose — widerlegen läßt. Auch in unserem Beobachtungsgut finden sich zwei pEK mit *vor* dem Erbrechen nachweisbarer Ketonurie sowie ein Fall mit deutlich feststellbarem Acetonfoetor vor Einsetzen des Erbrechens.

Der *Verlauf* der ketonämischen Krisen ist *im allgemeinen afebril* (70% unserer pEK waren afebril), lediglich bei Auslösung durch Infekte oder bei Übergang in sekundäre Stoffwechselstörungen (DEBRÉ 1956, PACI, ROYER) sowie gelegentlich auch zu Ende des Anfalls (BIEDERMANN-DUCKEN, GOEBEL, SIEGL) finden sich febrile Temperaturen. Während mittelgradige und schwere Attacken stationärer Behandlung, nicht zuletzt wegen des Mileuwechsels und der dann bei schweren Fällen notwendig werdenden Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, bedürfen, können die leichteren ketonämischen Krisen 1—2 Tage andauern, um dann schlagartig spontan zu sistieren und in eine relativ schnelle Restitution überzugehen. Die *Erstmanifestation eines pEK kann* u. U. febril *wie ein symptomatisches Infekterbrechen im Kleinkindesalter einsetzen*, erst durch die während der weiteren Entwicklung des Kindes auftretenden rezidivierenden Krisen unter verschiedenartigster Auslösung wird sich die Diagnose „pEK" sichern lassen, wie zwei eigene Beobachtungen eindrucksvoll lehren: Im Alter von 1,6 bzw. 2,9 Jahren Aufnahme als

symptomatisches Erbrechen bei Infekt bzw. Enteritis, in der Folgezeit bis zum 8. bzw. 7. Lebensjahr 20malige bzw. 11malige erneute stationäre Aufnahme mit ketonämischen Krisen, abgesehen von häufigeren, ambulant behandelten leichteren Attacken.

Royer unterteilt die von ihm auf humorale Labilität zurückgeführten Anfälle „idiopathischer periodischer Ketose" in *einfache ketonämische Krisen ohne Erbrechen.* (Acetonfoetor, Ketonämie und -urie; Inappetenz, Obstipation, Reizbarkeit oder Somnolenz; plötzlicher oder allmählicher Beginn bei ebenso schneller Beendigung), in *ketonämische Krisen mit unstillbarem Erbrechen* bei der bekannten heftigen Symptomatik ohne entsprechendes organisches Substrat (Beendigung entweder plötzlich oder Übergang in schwere Dehydratationszustände unter blutig-galligem Erbrechen und zunehmender Lebervergrößerung, dabei auch Übergang zu zentralnervösen Störungen) und schließlich in *ketonämische Krisen mit Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems* (s. u.). Das Vollbild des pEK betrifft meist die an zweiter Stelle genannten ketonämischen Krisen, die bei Eintreten der Exsiccose und Dehydratation mit entsprechender sekundärer Elektrolytstoffwechselstörung und starken Gewichtsverlusten von 2—3 kg/die eine beeindruckende klinische Symptomatik bieten (tiefe Atmung, kalte Extremitäten, Facies Hippokratis, trockene Zunge, Volumenmangelkollaps mit Oligurie, erhebliche Bauchschmerzen, starke Müdigkeit).

Aus dieser allgemeinen Symptomatik sind die Symptomatologie im Bereich der Abdominalorgane und im Bereich des Zentralnervensystems wegen ihrer bisher nur selten betonten Eigenarten hervorzuheben und auch das Problem einer psychischen Korrelation zum pEK zu erörtern.

Symptomatologie der Abdominalorgane bei ketonämischen Krisen

Röntgenologische Untersuchungsbefunde bei pEK (Ström)

Sehr aufschlußreiche *röntgenologische Untersuchungen des Magen-Darmtraktes*, deren Kontrolle unseres Erachtens wegen der inzwischen gewonnenen Erkenntnisse über schädigende Strahlenbelastung und auch wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen nicht mehr vertretbar ist, führte erstmals Ström systematischer durch, nachdem früher nur vereinzelte Untersuchungsergebnisse gewonnen worden waren (Kerley, Knöpfelmacher 1921 b, Le Wald, Marfan, Sherman-Koenig, Uffenheimer).

Eine gleicher Untersuchungstechnik unterworfene *Kontrollgruppe* von 57 vorwiegend *neurolabilen Kindern* ergab einen *Kontrastmitteleintritt ins Duodenum meist schon nach 5 min*, während 50% nach 2 Std, 100% aber nach *4 Std völlige Magenentleerung* aufwiesen bei gleichzeitig beginnender Colonfüllung.

Eine *zweite Untersuchungsgruppe* umfaßte *Kinder mit häufiger rezidivierendem, aber nicht ketonämischem Erbrechen* aus anderer Ursache (Urämie, Bronchopneumonie, Gastroenteritis, Meningitis tuberculosa, Angina, Chorea minor) und erbrachte allgemein *beschleunigte Magenpassage*, d. h. frühzeitige Magenentleerung bei gleichzeitig früher Duodenal-, Dünndarm- und Colonfüllung.

Hierbei ergaben sich zwei Ausnahmen: Ein 11,2jähriges Kind mit Migräne und Erbrechen (nach 30 min noch kein Kontrastübertritt ins Duodenum, völlige Magenentleerung erst nach 6 Std) und ein 2,1 Jahre altes Coma diabeticum mit anhaltendem Erbrechen (großer peristaltikarmer Magen, noch keine Magenentleerung 55 min nach Kontrastmittelgabe, erst nach 2 Std Kontrastmittelübertritt ins Duodenum).

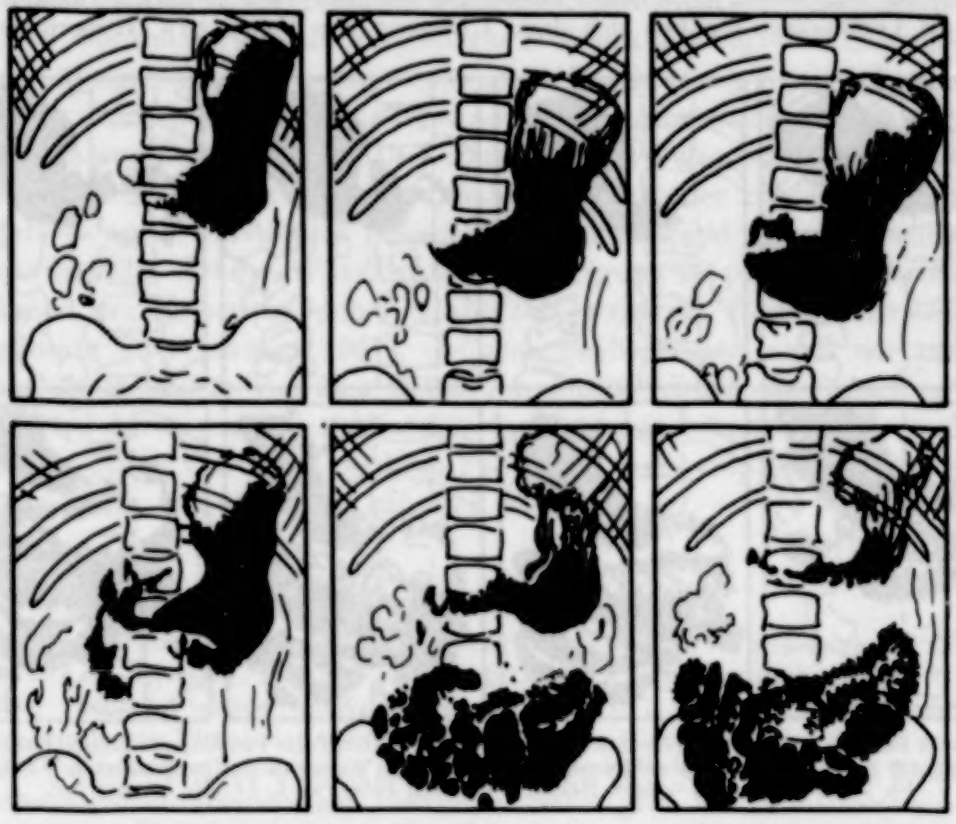


Abb. 2. Periodisches Erbrechen mit Ketonurie (Fall IX, Ström): Spontane Krise (Pausenzeichnung nach der Originalabbildung). Obere Reihe: Während spontaner Krise 5, 30, 60 min p.c., untere Reihe: Im freien Intervall 5, 30, 60 min p.c.

Die *dritte Untersuchungsgruppe* betraf *14 Patienten mit pEK*, von denen *12 im Intervall* untersucht werden konnten, mit *völlig normalen röntgenologischen Befunden* hinsichtlich Form, Lage und Funktion des Magens. *Während der ketonämischen Krisen* dieser Patienten fiel auf, daß relativ wenig gallenfarbiges Erbrechen auftrat, d. h. entweder gar nicht oder erst kurz vor Sistieren der Brechattacke (s. a. Giliberti 1905), so daß ein Hindernis zwischen Magen und Duodenum vermutet werden konnte: Röntgenologisch entsprach dem bei drei verschiedenen Krisen des gleichen Patienten eine *schon 1—2 Std nach dem Einsetzen des Erbrechens* zu beobachtende *beinahe vollständige Magenretention.*

Gleiche Untersuchungsergebnisse wurden in je einem Anfall zweier Patienten erhoben und einmal nach Anfallsende noch eine deutliche, wenn auch leichte Hemmung der Magenentleerung registriert. *Die*

gleichen Funktionsstörungen ergaben sich *bei zwei durch Karenz bzw. ketogene Kost provozierten Anfällen* (Abb. 2 u. 3).

STRÖM schließt hieraus auf eine sekundäre vegetative Innervationsstörung mit der Folge vorwiegender Magenhypotonie im Anfall und Pylorusocclusion sowie sehr schwacher, oft aufgehobener Magenperistaltik, nur selten fand er eine Magenhypertonie mit regionärem pylornahem Gastrospasmus. Bei Wechsel aus der Horizontal- in die Vertikallage ergäben sich dann Übergang von Hypo- bzw. Hypertonie in

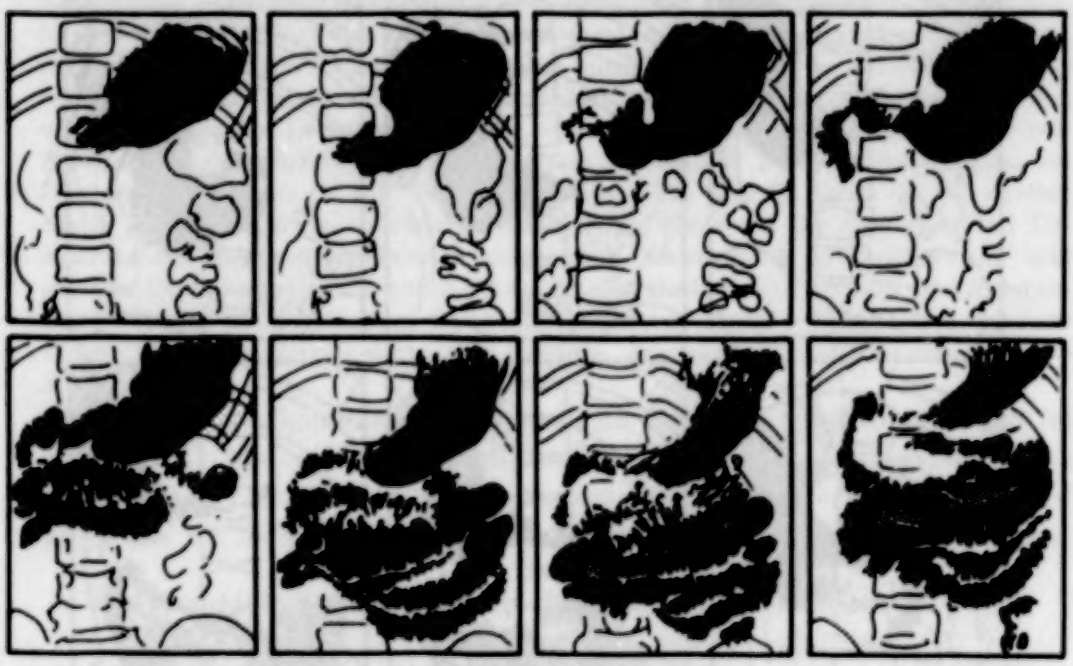


Abb. 3. Periodisches Erbrechen mit Ketonurie (Fall V, STRÖM): Provozierte Krise (Pausenzeichnung nach der Originalabbildung). Obere Reihe: Während der provozierten Krise 5, 10, 20, 30 min p.c., untere Reihe: Im freien Intervall 5, 10, 20, 30 min p.c.

Magenatonie, d. h. eine Änderung der Reizimpulse, wie sie auch für die beiden in der zweiten Gruppe aufgeführten Sonderfälle anzunehmen seien.

Die *abnorme Magenmotilität* erkläre auch die *Schmerzsensationen*, die bei allerdings großen individuellen Variationen u. a. von MARFAN als Rectusschmerzen gedeutet wurden. STRÖM selbst beobachtete bei mehreren Fällen anfallsweise Schmerzen vor allem im Zusammenhang mit Flüssigkeitszufuhr, sicher aber führte Lagewechsel infolge dadurch hervorgerufener Tonusveränderungen zu Schmerzen (STRÖM: intrastomachale Drucksteigerung infolge spastischer Kontraktionen bedinge Schmerzauslösung), ein Phänomen, das wir ebenfalls in mehreren Fällen beobachten konnten. Mehrere pEK zeigten vermehrten Würgreiz beim Aufsetzen, wie auch ein Junge spontan äußerte: „Wenn ich mich nicht setzen kann, kann ich auch nicht brechen"! Andererseits fanden sich vereinzelt Fälle, die bei Rückenlage vermehrte Schmerzen angaben, so daß sie zur Entlastung eine sitzende Stellung bevorzugten.

Die Bedeutung der Magenmotilitätsstörung

Durch *gesteigerte Magensekretion* ergibt sich neben dem *Verlust von HCl* durch Erbrechen auch eine *starke Flüssigkeitsverarmung* (KNÖPFELMACHER 1921 a u. b., MARFAN, UFFENHEIMER; STRÖM: Bei provoziertem

Anfall gingen 3 l innerhalb von 48 Std durch Erbrechen verloren, in einem weiteren Fall führte zehnmaliges Erbrechen zum Verlust von 1½ l Magensekret), zumal nach Ström — im Gegensatz zu den sonstigen Brechattacken — die *Weiterbeförderung des Sekrets in die unteren Abschnitte des Magen-Darmtrakts behindert* wird. Diese Funktionsstörung läßt auch bei schweren Attacken die perorale Flüssigkeitssubstitution problematisch werden, wie andererseits die *aufgehobene Magenentleerung* — im Gegensatz zu den übrigen schweren symptomatischen Brechattacken mit erhaltener Passage — hierbei eine *vollständige Inanition*, d. h. vollkommene Kohlenhydratkarenz bewirkt. Der HCl-Verlust spiegelt sich auch in den Säurewerten des Magensekrets, die zunächst normal oder erhöht, dann im Anfall — unter Umständen bis auf Null — absinkend gefunden wurden (Klinke 1932, Ström, Wallis u. a.). Die Neigung des pEK zu *Obstipation* während der Krisen ist sicher *häufig* (Glanzmann, Rossi, Royer im Gegensatz zu Schreier 1957), dennoch beobachteten auch wir nicht selten am 2. und 3. Tag einsetzende *durchfällige Stuhlentleerungen* (s. a. Siwe) bei durch rezidivierende typische Krisen gesicherten pEK, so daß die Vermutung von Wallis, diese Fälle seien den symptomatischen EK zuzurechnen, nicht aufrecht erhalten werden kann.

Leberbefunde bei pEK

Die in der romanischen Literatur häufiger aufgeführte *Vergrößerung der Leber* (Caillé, Glanzmann, Hutinel, Lamacq-Dormoy, Richardière, Valls Conforto) wurde bei unseren pEK seltener gefunden, d. h. bei 190 pEK-Aufnahmefällen wurde nur 28mal eine bei der Aufnahme vergrößerte oder sich in den ersten beiden Tagen vergrößernde Leber gefunden, die aber nicht mit wesentlichen Elektrophoresediagrammveränderungen korrelierte. Selbst pEK mit Hämatinerbrechen, d. h. in progredienterem Stadium, wiesen kaum eine vergrößerte Leber, wie sie dann von Royer beschrieben wird, auf. Wir konnten auch keinen Ikterus im Rahmen einer ketonämischen Krise (Glanzmann) beobachten. Die bei den pEK abgenommenen *Leberfunktionsproben* (Weltmann, Takata Ara, Mancke-Sommer, Elektrophoresediagramm) blieben *fast stets im Normbereich* und ließen keine ernstere Leberaffektion erkennen (s. a. Poupinet im Gegensatz zu Valls Conforto).

Symptomatologie des Zentralnervensystems bei ketonämischen Krisen

Die Ketose mit nervösen Begleiterscheinungen, die sich durch die Elektrencephalographie auch dokumentieren lassen, kann nach Royer (s. a. Poupinet) durch die primäre oder sekundäre Natur der Begleiterscheinungen differenziert werden. Die *primären Begleiterscheinungen* treten gegen Ende der Nacht, am Morgen beim Erwachen oder nach dem Frühstück als sogenannte „*Morgenkrisen*" auf und äußern sich in Ohnmachtsanfällen, in klonischen oder tonischen Krampfanfällen, in tiefer Lethargie oder Koma mit Hypotonie oder Areflexie. Sie sind gutartig, so daß sich das Kind nach einigen Stunden, spätestens aber nach einem

Tag wieder normal fühlt, wenngleich sie bei Hypoglykämie neben Ketonurie auch gelegentlich Glucosurie aufweisen und dann leicht die Fehldiagnose eines diabetischen Koma induzieren können, wobei nach François aber das Symptom der diabetischen Hyperpnoe vermißt wird.

Die *sekundären Begleiterscheinungen* aber setzen *erst am 2. oder 3. Tag nach dem Anfall*, manchmal noch später ein. Zum Teil scheinen sie mit der Entwicklung eines Syndroms von schwerer Acidose mit Koma, Hyperpnoe und Dehydration zu korrelieren, teilweise sind sie Folge beträchtlicher Chlorverluste durch das anfallsbedingte Erbrechen. Schon Josephs, Ross und Marfan erwähnten ebenso wie Fanconi *Krampfmanifestationen im Zusammenhang mit pEK*, die von Wallis noch recht skeptisch beurteilt wurden, während *tetanische Symptome* von Gehrt (4 Tage nach Anfallsbeginn), Weichsel (3 Tage nach Anfallsbeginn, Knöpfelmacher 1921 b (nach 2 Tagen kohlenhydratarmer Kost) und Uffenheimer beschrieben wurden (s. a. Rossi). Schon damals erachteten Gehrt und Klinke (1932) einen Zusammenhang mit der anorganischen Alkalose für wahrscheinlich, was sich durch die Debréschen Untersuchungen eindeutig bestätigen läßt. Debré und Mitarbeiter sehen die primären, zu Beginn der pEK-Krise auftretenden nervösen Symptome als wahrscheinliche Folge der gleichzeitigen Hypoglykämie. Die sekundären zentralnervösen Begleiterscheinungen, die früher als ketonämisch induzierte Encephalitis, encephalomeningeale Formen der Ketonämie, selbst als tödliche Formen (fatal forms) der Ketonämie deklariert und auf die Ketoacidose zurückgeführt wurden, weisen demgegenüber eine detailliertere Ätiologie auf.

Elektrolytstoffwechselstörungen als Ursache der sekundären zentralnervösen Begleitsymptome

Debré (1953) zeigte, daß einige der sekundären nervösen Symptome durch eine *hypokaliämische Alkalose* entstanden waren, was zur sofortigen Revision der bisher in Frankreich geübten Natrium-Bicarbonattherapie und zur erfolgreichen Zufuhr von KCl veranlaßte (s. a. Lelong, Chaptal und Mitarbeiter, Bernheim u. François). Debré konnte 1956 14 Fälle periodischen EK mit schweren Stoffwechselentgleisungen bei folgender Aufgliederung publizieren: 1 Hypoelektrolytämie mit extracellulärer Hypotonie, 2 Ketoacidosen, 11 hypochlorämische Alkalosen. Ihre Symptomatologie sei in Tabelle 6 aufgeführt.

Die hohen Ketonkörperblutspiegel vermochten nicht die hypochlorämische Alkalose zu beeinflussen. Die Urinanalyse ergab hierbei eine starke Ketonurie sowie starke Kaliumausscheidung bei praktischem Hunger der Patienten, außerdem verminderte Chlor- und Natriumausscheidung bei fast normalem p_H-Wert. Die Tetaniefälle zeigten hingegen eine geringere Hypokaliämie als die sieben anderen Fälle mit metabolischer hypokaliämischer, hypochlorämischer Alkalose, so daß wahrscheinlich der leichtere Hypokaliämiegrad bei gleichzeitiger Alkalose *nur* tetanieauslösend

wirkte (1,8—3,0 mEq/l gegenüber 2,7—3,4 mEq/l). Sämtliche Fälle wiesen einen normalen Blut-Calciumspiegel auf. Ein weiterer Beobachtungsfall zeigte Alkalose mit geringer Hypokaliämie und mäßiger Ketose ohne klinische Manifestationen. Dagegen wurde *nur* in zwei Fällen von schwerer verlaufenden pEK eine Ketoacidose gefunden, deren blutchemische Analyse hohe Ketonkörperspiegel bei niedrigem p_H und Bicarbonatwert, normalem Chlor- und etwa normalem Kaliumwert ergab. Der letzte Fall schließlich zeigte blutchemisch vor allem eine Hypoelektrolytämie (starker Natriumabfall auf 130 mEq/l, leichte Chlorverminderung auf 88 mEq/l und Bicarbonaterhöhung auf 29,8 mEq/l bei einem Kaliumspiegel von 4 mEq/l und einem p_H-Wert von 7,52), die allein für den komatösen Zustand verantwortlich zu sein schien.

Tabelle 6

Stoffwechselstörungen bei periodischem Erbrechen mit Ketonämie nach Debré (1956)

Stoffwechselstörung	Neurologische Symptome	Respiratorische Symptome	Abdominelle Symptome
Hypokaliämische, hypochlorämische Alkalose (11) davon nur 1 Fall ohne klinische Auffälligkeiten und 3 Fälle mit vorwiegend tetanischer Symptomatik (*) (Alle Patienten wurden nach eingeleiteter Na-Bicarbonatbehandlung aufgenommen.)	Indifferenz, Lethargie oder Koma, Kopfschmerzen, kurze Krampfanfälle, Tetaniestellung der Hände, Nackensteifigkeit, dabei Muskelhypotonie. Nystagmus, Pyramidenbahnzeichen. Passagere schlaffe Lähmungen bis zur Quadriplegie, Areflexie, Hyporeflexie (*) Tetanische Anfälle mit positivem Chvosteckschem Zeichen	Oberflächliche, frequente Atmung oder langsame abdominelle Atmung (*) v.a. oberflächliche Atmung mit apnoischen Pausen	Diffuse Bauchschmerzen, aufgetriebenes tympanitisches Abdomen, paralytischer Ileus mit Spiegelbildung. Harnverhaltung
Ketoacidose (2)	Leichte Benommenheit, Koma	Hyperpnoische Kussmaulsche Atmung	1mal Urinretention
Hypoelektrolytämie mit extracellulärer Hypotonie (1)	Koma, Pyramidenzeichen	—	Bauchschmerzen

Debré betont den *Wert der respiratorischen Symptomatik zur Unterscheidung einer Acidose bzw. Alkalose*, die dann *zur Festlegung der Therapie ergänzender blutchemischer Untersuchung bedürften*. Die *hypokaliämische Stoffwechselstörung* läßt sich *im EKG recht schnell demonstrieren* mit typischer Alteration der abgeflachten T-Zacke, verlängertem QT-Intervall und inkonstanten U-Zacken. Royer u. Lestradet (1959) verweisen auf die Gefahr, daß bei der — biochemisch gesehen — eigenartigen Verknüpfung von massiver Ketose mit chloropenischer hypokaliämischer

Alkalose eine zu schnelle Ketosebeseitigung durch Glucosegaben die hypokaliämische Alkalose verschlimmere, wie andererseits auch eine Verstärkung der Alkalose bzw. der Hypokaliämie zur Intensivierung der Ketose führe. Therapeutisch habe sich weiterhin KCl und Glucose bewährt (300—400 mg/kg KG KCl am ersten Tag bzw. i. v. 50—100 mg in den ersten 6 Std, vorausgesetzt Fehlen einer Anurie). Auch François (1959) betont in der Diskussion, daß Zufuhr von 4—7 mVal/kg/Tag Kalium zur schnellen klinischen wie auch biochemischen Normalisierung führe, während 1—2 mVal/kg/Tag nur klinische Besserung bei erheblicher Verzögerung der biochemischen Kompensation ergab.

Elektrencephalographische Alterationen bei ketonämischen Krisen

Die *EEG-Veränderungen*, von Debré erstmals 1953 angeführt, wiesen entweder diffus oder mit Überwiegen der anterioren oder posterioren Regionen symmetrisch bilateral langsame Wellen (2—3—5 c/s) auf oder zeigten eine einer diffusen Meningoencephalitis vergleichbare *Dysrhythmie*, die mit Normalisierung des p_H nach 3—12 Tagen spurlos geschwunden war. Debré vermutete, daß hierfür die p_H-Veränderung — zumal eine Einwirkung der *respiratorischen* Alkalose auf die Entstehung langsamer Wellen bekannt ist — verantwortlich zu machen sei und zwar infolge einer veränderten Hydratation der Hirnzellen, wogegen für die entsprechende Rolle der Ketose bzw. der Hypokaliämie bisher kein Beweis erbracht werden konnte.

Vahlquist u. Nylander beobachteten einmal einen pathologischen EEG-Ablauf schon 10 Tage vor Einsetzen des pEK, so daß sie in diesem Fall auf eine konstitutionelle nervöse Anomalie rückschließen, wie sich auch später bei Autopsie des Falles Teleangiektasien der Hippocampusregion nachweisen ließen. Millichap und Mitarbeiter untersuchten 33 pEK elektrencephalographisch und vermuteten auf Grund ihrer Befunde genuine Epilepsie, wogegen Debré und Mitarbeiter diese Befunde einer besonderen Patientenauswahl zuschreiben und daher nicht verallgemeinert wissen wollen. Gram sieht auf Grund seiner EEG-Befunde die Ursache der ketonämischen Krisen in epileptischen Äquivalenten nach frühkindlichen Cerebralschädigungen. Krainick (1953) führte zur Stützung einer zentralen Genese ketonämischer Krisen die sich im EEG manifestierende Labilität der zentralen Regulation an: Er fand 3 Tage nach einer Krise Fehlen des normalen α-Rhythmus und Vorherrschen unregelmäßiger δ- und Zwischenwellen, während sich bei 7 Tage später eingetretenem Stoffwechselgleichgewicht nur noch eine leichte Dysrhythmie über der posterioren Region feststellen ließ. Paci u. Pardelli haben im Laufe von 8 Jahren 40 pEK mit Konvulsionen klinisch beobachtet, davon 15 Fälle elektrencephalographisch 12 bzw. 48 Std nach den Anfällen untersucht unter späterer Ruhe- und Hyperventilationskontrolle zur Erfassung von Herdsymptomen. Sie registrierten 11 normale Kurvenabläufe (!), in drei Fällen lediglich zentrotemporale bzw. occipitale Anomalien wie nach Reizzuständen und lediglich in einem Fall Veränderungen des Grundrhythmus. Die pEK mit Krampfanfällen betrafen vor allem die Altersstufen zwischen 3—5 Jahren (46%) bzw. zwischen 5—7 Jahren (42%), während nur 12% das 7. Lebensjahr überschritten hatten. Bei der Hälfte der pEK waren

schon zuvor ketonämische Krisen ohne Krampfanfälle aufgetreten, während sich in zehn Fällen natale und in acht Fällen postnatale Schädigungen anamnestisch nachweisen ließen. Die von PACI u. PARDELLI beobachteten, stets mit Somnolenz oder Koma einhergehenden Krampfmanifestationen waren 30mal generalisiert tonisch-klonisch, dreimal vorwiegend tonisch, fünfmal initial lokalisiert, dann generalisiert, und zweimal lokalisiert, dabei traten siebenmal passagere Paresen auf. Das vorwiegend generalisierte Auftreten der Krämpfe werten PACI u. PARDELLI im Sinne einer toxischen oder toxisch-infektiösen Provokation mit guter Prognose quoad restitutionem ad integrum. Die Höhe von Blut- bzw. Liquorzucker schien mit der Schwere der nervösen Alteration zu korrespondieren.

Elektrencephalographische Alterationen bei hypoglykämischen Stoffwechselstörungen (CHAPTAL)

Es muß aber auf die jüngst von CHAPTAL und Mitarbeitern (1959) publizierten *EEG-Alterationen bei hypoglykämischen Kohlenhydratstoffwechselstörungen* verwiesen werden, wonach die Hypoglykämien zur Verlangsamung, dann auch zum Schwinden des α-Rhythmus, gelegentlich aber auch zu Phasen sehr raschen α-Rhythmus (10—15 Hz), zum Auftreten von ϑ-Wellen, eventuell auch diffus synchronem ϑ-Rhythmus, zu Auftreten von δ-Wellen sowie diffusem hypersynchronem δ-Rhythmus, in terminalen Phasen des hypoglykämischen Schocks auch zum Schwinden der elektrischen Aktivität führen können. *Neben diesen diffusen Anomalien können sich auch lokalisierte Schädigungen, meist infolge einer Reizung, durch fokale Zeichen manifestieren, während mit Wiederansteigen des Blutzuckers diese Anomalien im allgemeinen zurückgehen, nur gelegentlich vorübergehend oder dauernd persistieren.*

Es besteht so eine Relation zu den unterschiedlichen Stoffwechselaktivitäten der Ganglienzellen im ausgereiften Zustand, wobei die im Cortex gelegenen ein Maximum an Glucose und O_2 benötigen und daher besonders hypoglykämieempfindlich sein müssen. Ihnen folgen entsprechend die Ganglienzellen des Corpus striatum, der diencephalen Kerne und schließlich des Mesencephalons. Wegen fehlender Ausreifung der corticalen Ganglienzellen reagieren im Säuglingsalter die subcorticalen Zellen auf die Hypoglykämiezustände am empfindlichsten, so daß andere EEG-Alterationen in dieser Altersstufe resultieren. Die Hypoglykämie unterdrückt auch Energiezufuhr, d. h. es kommt zu einer histiotoxischen Anoxie, neben der als weitere Faktoren noch Hypokaliämie, hyperpnoebedingte respiratorische Alkalose und wahrscheinlich infolge Schädigung der Vasomotorenzentren noch cerebrale vasomotorische Phänomene wirksam werden können. Die pathologischen Abweichungen der Elektrogenese bei Hypoglykämiezuständen erklären sich 1. durch den fast ausschließlichen Energiegewinn der ausgereiften Neurone für Unterhaltungs- und Funktionsstoffwechsel aus dem Glucosestoffwechsel (mittels Glykolyse im aeroben Milieu) und 2. durch die nur minimalen Glucosereserven der Ganglienzellen, die somit auf dauernde Zufuhr angewiesen sind. Die Elektrogenese wird dagegen nicht durch eine Hyperglykämie oder durch Insulinkarenz, das zum Eindringen der Glucose in die Nervenzellen nicht benötigt wird, beeinflußt. Die cerebrale Schädigung bei reiner Ketoacidose ist vor allem Folge der hydroelektrischen Störungen, weniger aber an die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels selber gebunden, die ihrerseits aber oben skizzierte Alterationen verursacht.

ROYER betont, daß sich *abdominelle Epilepsie* auch außerhalb der Krisen im EEG nachweisen läßt, während verlangsamter Rhythmus (vor allem δ-Rhythmus) häufiger bei durch *Migräne* ausgelösten Fällen gefunden werde. EEG-Veränderungen können durch mehrere Faktoren ausgelöst werden, wie z. B. durch Kaliummangel, Kohlenhydratstoffwechsel, celluläre Hydratation und Alkalose usw., die sich weder durch Versuchsanordnung noch im pathologischen Geschehen immer trennen lassen. So wird kaum eine Typisierung einer *einzelnen* Stoffwechselstörung im EEG möglich sein, wie z. B. Hypokaliämie automatisch Alkalose und celluläre Hyperhydratation bedinge (ROYER).

Eigene EEG-Befunde[1]

Die in unserem Krankengut von pEK sporadisch abgeleiteten EEG entsprechen in ihrem Ablauf ebenfalls der Schwere von klinisch nachweisbaren Stoffwechselstörungen, wobei auch symptomatische EK bei intensiver und länger anhaltenden Ketonämien gelegentlich stärkere, aber ebenfalls passagere EEG-Alterationen aufwiesen.

EEG-Ableitungen bei pEK. 7,5jähriges Mädchen (1319/55/56): Schwer allgemeinverändertes EEG mit Akzentuierung biparietal noch am 5. Tag eines mit Koma und schwerer Stoffwechselkrise verlaufenden pEK. (Über den mittleren und rückwärtigen Hirnregionen betonte, hochgespannte 1,8—3 Hz-Aktivität, die biparietal akzentuiert ist und mäßig mit Folgen von 3,5—7 Hz/30—80 μV wechselt). 8 Tage später abgeleitete Kontrolle ergibt einen altersentsprechenden Kurvenverlauf (Abb. 4a u. b).

4jähriges Mädchen (1118/P 53/54): Am 2. Tag einer leichteren Krise, die mit optischer Aura verlief (Patientin sagte vorher „es kämen Blitze", s. a. Nausea und Photophobie bei einem Fall von DEBRÉ 1956), findet sich ein altersentsprechendes EEG trotz noch zu dieser Zeit bestehender leichter Ketonämie. (Schon gut ausgeprägter 8—9 Hz/—40 μV-Rhythmus, der beidseits mäßig mit ϑ-Wellen teils etwas höherer Amplitude untermischt ist).

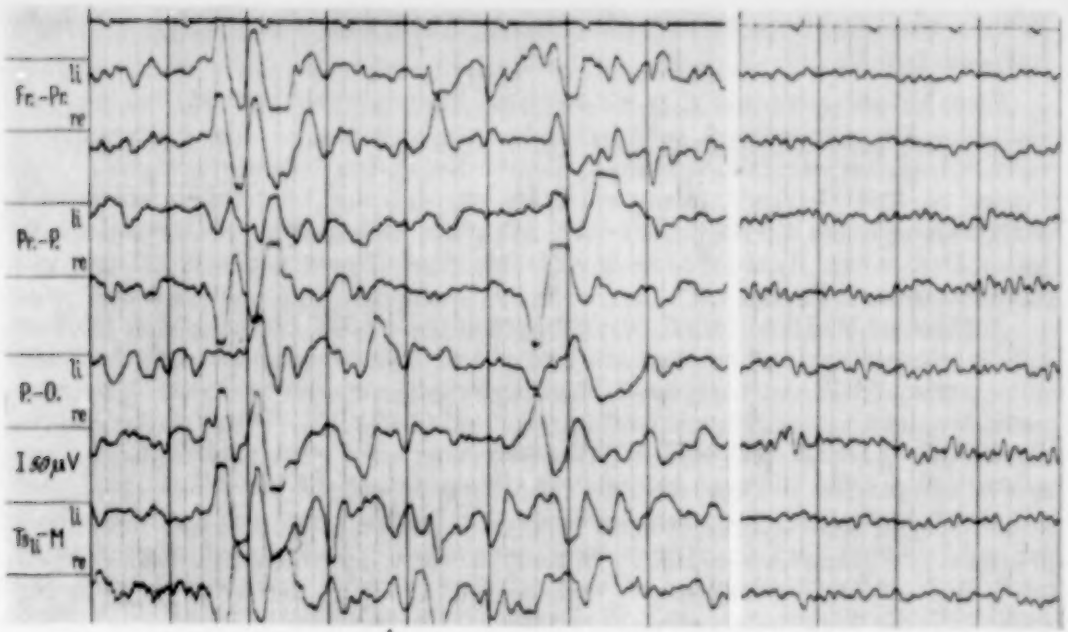
7,3 Jahre altes Mädchen (73/56/57): Am 2. Tag einer leichteren Krise bei noch bestehender Ketonämie ein an der Normgrenze liegendes EEG (mittelmäßig ausgeprägter α-Rhythmus um 9—10 Hz/—40 μV, der über dem Hinterhaupt betont mehrfach von Wellenzügen 4—5 Hz/—50 μV durchsetzt ist. Bei Hyperventilation occipital aber regelmäßige 4—5 Hz/—70 μV Aktivität).

4,10 Jahre alter Junge (1006/P 53/54): Am 2. Tag nach Ketonfreiheit bei mittelgradiger mit Hämatinerbrechen verlaufender Krise findet sich ein relativ regelmäßiger Rhythmus um 7—8 Hz/—60 μV, in den beidseits mäßig um 4—6 Hz-Wellen einstreuen.

2,6jähriges Mädchen (2919/58/59): pEK mit rezidivierenden Bauchschmerzattacken, EEG-Ableitung zum Ausschluß von Epilepsieäquivalenten: 6—9 Hz/—100 μV-Rhythmus mit diffus und selten gruppiert auftretenden 4—6 Hz/—150 μV-Abläufen. Noch altersentsprechender Kurvenverlauf.

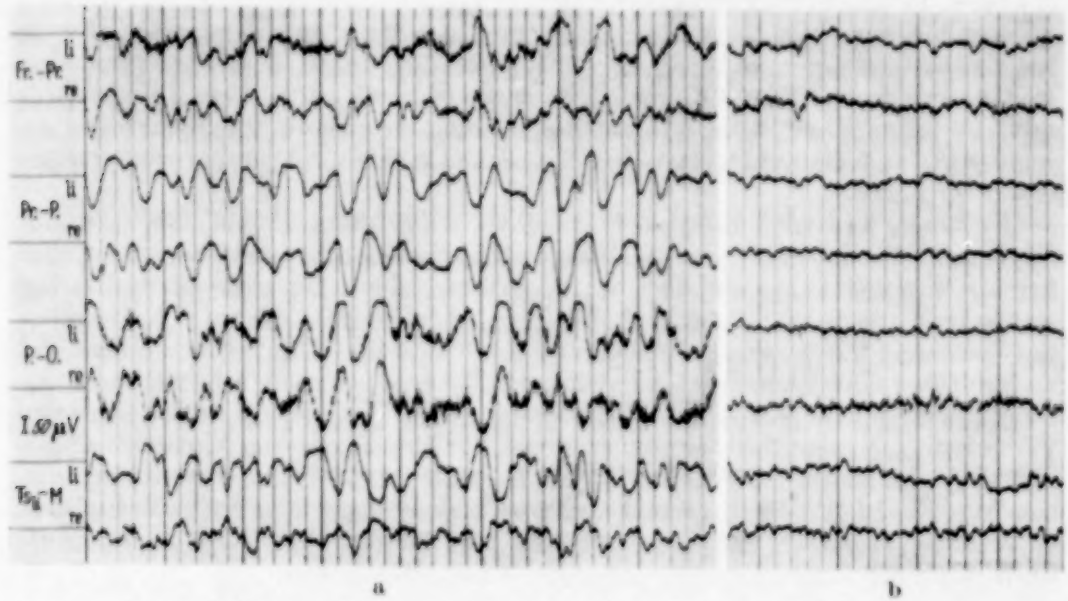
5,6jähriges Mädchen (2388/56/57): 2 Tage nach Schwinden einer mittelgradigen Ketonämie bei pEK in Ruhe altersentsprechendes EEG (5—7 Hz/—60 μV wechselt

[1] Diese EEG-Befunde verdanken wir Dr. I. GERBERDING, EEG-Abteilung der Universitäts-Nervenklinik Köln (Direktor Prof. Dr. W. SCHEID).



a b

Abb. 4a u. b. 7,5jähriges Mädchen, pEK (1319/55/56) mit schwerer ketonämischer Krise (s. Text). a EEG vom 5. Krisentag mit schweren Allgemeinveränderungen, b EEG-Kontrolle 8 Tage später mit fast altersentsprechendem Kurvenverlauf



a b

Abb. 5a u. b. 4,1jähriges Mädchen, symptomatisches EK (2462/58/59), ausgelöst durch grippalen Infekt. a EEG vom 4. Krankheitstag mit deutlicher Dysrhythmie (s. Text), b EEG-Kontrolle 3 Tage später mit altersentsprechendem Kurvenverlauf

mit α-Wellenzügen bis 9 Hz und wird von β-Abläufen überlagert; bei HV rasche ausgiebige Aktivierung einer 3,5—4,5 Hz/—150 μV-Aktivität).

Aber auch *symptomatische Ketonämien* mit Brechattacken ließen mehr oder minder leichte EEG-Veränderungen erkennen, abgesehen von sieben

Fällen mit rezidivierendem Erbrechen nach Initialkrampf bei fieberhaftem Infekt.

EEG-Ableitungen bei sEK. 4,1 Jahre altes Mädchen (2462/58/59): Bei symptomatischer Ketonämie durch Infekterbrechen, die auch von passageren Pyramidenzeichen begleitet war, fand sich am 4. Krankheitstag eine diskontinuierliche Aktivität um 3—8 Hz/—60 μV, in rascher Folge von uni- und bilateral einschießenden δ-Entladungen um 1,5—3 Hz/150—250 μV unter leichter Rechtsbetonung durchsetzt. Das schwer dysrhythmische EEG bildet sich innerhalb von 3 Tagen zur Altersnorm zurück (Abb. 5a u. b).

3,1jähriges Mädchen (61/59/60): Symptomatisches EK bei grippalem febrilem Infekt mit Apathie und 84stündiger Ketonämie, jedoch ohne neurologische Komplikationen. EEG-Ableitung am 2. Tag der Ketonämie ergibt schwere Allgemeinveränderungen ohne Seitenbetonung (4—6 Hz/—50 μV Aktivität von hochgespannten 1,5—2,5 Hz/—200 μV-Abläufen überlagert und verdrängt). 6 Tage später völlige Rückbildung zu normalem altersgemäßem EEG-Verlauf.

3,6jähriges Mädchen (2276/58/59): Nach Initialkrampf bei febrilem Infekt und 2tägigem symptomatischem EK am 3. Krankheitstag unregelmäßiger EEG-Verlauf (8—9 Hz/—50 μV Basisrhythmus wechselt beidseits mit ϑ-Wellen um 4—6 Hz etwas höherer Amplitude und einzelnen 3—3,5 Hz-Abläufen).

1,2jähriges Mädchen (2785/57/58): Symptomatisches EK mit respiratorischen Affektkrämpfen am 1. Tag einer 60stündigen Ketonämie: mäßige Dysrhythmie (4—7 Hz/—60 μV Basisaktivität, seltener erscheinen Gruppen hochgespannter 3,5—4 Hz-Entladungen mit Maximum über dem Hinterhaupt beidseits). Nach 7 Tagen völlige Normalisierung des EEG.

4 weitere symptomatische EK zeigten trotz 24—72 Std anhaltender Ketonämien bei EEG-Ableitungen am 2.—4. Tag völlig normalen Kurvenverlauf, während zwei weitere symptomatische EK nach Initialkrampf zunächst schwere Dysrhythmie mit spärlicher Krampfaktivität aufwiesen und drei weitere mit Krampferscheinungen verlaufende symptomatische EK lediglich leichtere Allgemeinveränderungen erkennen ließen.

In diesem Zusammenhang dürfte noch die EEG-Alteration bei einem symptomatischen EK infolge fieberhafter Grippe interessieren, die einen uns von früher her als hirnorganisches Anfallsleiden bekannten, unter Antikonvulsivmedikation stehenden Patienten (3810/58/59; 6,5jähriger Junge) betrifft: Ein am 4. Krankheitstag eines mit zweitägigem unstillbarem Erbrechen und anfänglicher Somnolenz verlaufenden Krankheitsbildes abgeleitetes EEG ergab schwere Allgemeinveränderungen mit Maximum über dem Hinterhaupt, d. h. eine erhebliche Zunahme der Veränderungen gegenüber der letzten, wegen der hirnorganischen Alteration ambulant vorgenommenen EEG-Kontrolle. 8 Tage später nur noch über dem Hinterhaupt akzentuierte leichte Dysrhythmie, die etwa den schon früher registrierten Veränderungen entsprach, d. h. weitgehende Rückbildung der während der Stoffwechselstörung aufgezeichneten schweren EEG-Alterationen.

Wenn auch die mitgeteilten, *nicht gezielt vorgenommenen EEG-Ableitungen* nur beschränkten Wert haben können, da sie nicht im Zusammenhang mit entsprechenden Elektrolytbestimmungen erfolgt sind (z. B. Debré und Mitarbeiter), so erscheinen sie uns doch kasuistisch mitteilenswert wegen der aus ihnen eindeutig hervorgehenden *völligen Reversibilität innerhalb relativ kurzer Zeit*. Dadurch wird ihr Zusammenhang (s. a. Überlagerung bei durch hirnorganisches Anfallsleiden primär alteriertem

EEG) mit den von DEBRÉ postulierten Stoffwechselverschiebungen bei Ketose auch sehr wahrscheinlich, eine Korrelation der EEG-Veränderungen zu pEK bzw. sEK ist jedoch nicht abzuleiten, da *beide* Ketoseformen schwere, aber reversible elektrencephalographische Störungen auslösen können.

Tetanische Manifestationen bei pEK. Bei zwei pEK (7,6jähriges Mädchen 1491/P54/55 bzw. 4,9jähriger Junge 1518/59/60) beobachteten auch wir während einer *ketonämischen Krise tetanische Manifestationen*, wobei sich im ersten Falle zweimal tetanische Krampfstellung beider Füße einstellte, nachdem das Kind zuvor über Kribbeln in Händen und Füßen geklagt hatte. Der Blutcalciumwert betrug 9,9 mg-%, während sich *im EKG deutliche Zeichen einer hypokaliämischen Stoffwechselstörung* nachweisen ließen. Im zweiten Fall hatte der Junge nach vorausgegangener Brechattacke „Gesichtskrämpfe", tonische Streckstellung beider Extremitäten mit Verkrampfung von Händen und Füßen, die sich innerhalb von 20 min dreimal kurzfristig wiederholte, sowie häufiges Gähnen gezeigt. Er wurde daher als „Tetanusverdacht" eingewiesen. Der Aufnahmebefund ergab weder Anhalt für die vermutete Infektion noch zu diesem Zeitpunkt manifeste tetanische Zeichen; es bestanden aber noch eine erhebliche Exsiccose, leichter Meningismus, Pyramidenbahnzeichen und Hypomimie. Nach sofortiger symptomatischer Infusionsbehandlung wurden auch keine weiteren tetanischen Symptome mehr beobachtet, ein 8 Tage später abgeleitetes EEG zeigte lediglich leichte Allgemeinveränderungen, während die Kontrolle einige Tage später völlig normal ausfiel. Aus technischen Gründen unterblieb hierbei leider die Bestimmung der Blutelektrolyte bzw. die EKG-Ableitung. Beide Fälle dürften der von DEBRÉ beschriebenen Gruppe mit hypochlorämischer, hypokaliämischer Alkalose zuzuordnen sein, obwohl hier keine Forcierung der Stoffwechselentgleisung durch „therapeutische" Natriumbicarbonatgaben erfolgte. So berichten auch ROYER u. LESTRADET (1959) über das Auftreten einer solchen Stoffwechselsituation bei einem familiären pEK sogar schon *vor* Eintritt des Erbrechens und *ohne* vorausgegangene Natriumbicarbonatmedikation.

Die neurologischen Anomalien fanden bisher in der deutschen Literatur nur geringere Beachtung, so daß ihre ausführliche Darstellung uns angezeigt erschien, wobei vor allem den sogenannten „Morgenkrisen" (s. u. Differentialdiagnose, Teil II) besondere Aufmerksamkeit gelten sollte.

Psychische Alterationen bei periodischem Erbrechen mit Ketonämie

Die *häufiger* zu beobachtende *Auslösung ketonämischer Krisen durch emotionelle Faktoren* und auch ihre oft schnelle *Kupierung allein durch Milieuwechsel bei leichten und mittelgradigen Anfällen induzieren den Versuch*, im Rahmen klinischer Untersuchung etwaige *psychische Besonderheiten von pEK-Patienten zu klären*. Die Kinder mit pEK erscheinen oft lebhaft, nervös und leicht erregbar, zuweilen zeigen sie neuropathische Züge und öfters eine *vegetative Stigmatisierung* (Tabelle 7). Im Intervall zwischen den Krisen jedoch wirken sie meist völlig gesund. Die *Anamnese bezüglich Appetenz* (Tabelle 8), Reinlichkeitsgewöhnung und *Entwicklung des Kindes* dürfte a priori mit einer gewissen Skepsis gegenüber den elterlichen Angaben zu belasten sein, wobei naturgemäß die Eltern leicht

Tabelle 7. *Vegetative Stigmatisierung bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie*

	Dermographismus	Farbwechsel	Cutis marmorata	Respirat. Arrhythmie	Facialisphänomen
I. pEK (n = 83)	58 (69,8%)	31 (37,35%)	31 (37,35%)	31 (37,35%)	6 (7,22%)
II. sEK (n = 372)	174 (46,77%)	65 (17,47%)	69 (18,55%)	72 (19,3%)	6 (1,6%)

Tabelle 8. *Entwicklung und Appetenz bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie und teilweise bei Scharlachvergleichsgruppe*

	Entwicklung		Schulleistungen				Appetenz	
	normal	verzögert	sehr gut	gut	schlecht	ohne Angaben	gut	schlecht
I. pEK (n = 83)	76	7	2	7	—	8	57	26
	(91,57%)	(8,43%)	(20,48%)				(68,68%)	(31,32%)
II. sEK (n = 372)	330	42	6	19	1	11	307	65
	(88,71%)	(11,29%)	(9,94%)				(82,52%)	(17,48%)
III. Scharlachgruppe 1950/56 (nach FREUND)	—	—	—				302 (87,4%)	44 (12,6%)
IV. Veget.-stigmat. Unters.-Gruppe							230 (76,7%)	70 (23,3%)

Tabelle 9. *Milieubelastung bzw. Besonderheiten bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie und bei Scharlachvergleichs- und vegetativ-stigmatisierter Untersuchungsgruppe*

	Mütterliche Berufstätigkeit	Geschiedene Ehe	Stiefkind	Uneheliches Kind	Halbwaise	Nachkömmling (7 Jahre Intervall)	Milieubelastung sonstiger Art
I. pEK (n = 83)	8 (9,63%)	6 (7,22%)	—	—	—	3 (3,61%)	1 (1,2%)
II. sEK (n = 372)	28 (7,55%)	3 (0,80%)	4 (1,07%)	8 (2,15%)	8 (2,15%)	16 (4,3%)	6 (1,6%)
III. Scharlachgruppe (n = 346)	43 (12,4%)	16 (4,6%)	17 (4,9%)	13 (3,7%)	21 (6%)	24 (6,9%)	
IV. Veget.-stigmat. Unters.-Gruppe (FREUND) (n = 300)	—	31 (10,3%)	31 (10,3%)	—	45 (15%)		

Tabelle 10. *Zahl der Geschwister von Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie und bei Scharlachvergleichsgruppe*

	Einzelkind	1 Geschw.	2 Geschw.	3 Geschw.	4 Geschw.	5 Geschw.	6 Geschw.	7 Geschw.	Ohne Angaben
I. pEK (n = 82)	25 (30,5%)	35 (42,6%)	15 (18,3%)	5 (6,1%)	1 (1,25%)	1 (1,25%)	—	—	1 (n = 82)
II. sEK (n = 370)	124 (33,51%)	137 (37,02%)	61 (16,48%)	34 (9,19%)	5 (1,35%)	6 (1,62%)	3 (0,81%)	—	2 (n = 370)
III. Scharlachgruppe 1950/56 (nach FREUND) (n = 346)	72 (21,9%)[1]	121 (36,9%)	77 (23,4%)	34 (10,3%)	8	4	5	7	—
					(7,3%)				

[1] Bei der vegetativ-stigmatisierten Untersuchungsgruppe (FREUND) wurden 78 (26% bei n = 300) Einzelkinder festgestellt.

eine schlechtere Appetenz, schnellere Reinlichkeitsgewöhnung und meist auch schnellere Entwicklung des Kindes testieren zu müssen glauben. Andererseits kann eine stark gestörte Mutter-Kind-Beziehung zu einer ins andere Extrem gehenden Aussage über diese Daten veranlassen. Hinsichtlich der *Milieubelastung* (Berufstätigkeit der Mutter, geschiedene Ehe, Halbwaise, Stiefkind, Heim- oder Pflegeeltern, Unehelichkeit des Kindes sowie häusliche Schwierigkeiten) fand FREUND im Krankengut unserer Klinik von einer Gruppe vegetativ-regulationsgestörter Kinder (n = 300) 38% belastet, eine im Vergleich zur Kontrollgruppe (346 Scharlachpatienten der Jahre 1950/1956) mit 23,9% deutliche Erhöhung. Unsere entsprechenden Werte, die in Tabelle 9 aufgeschlüsselt erscheinen, sind für pEK (n = 83) 18,05% bzw. für symptomatische EK (n = 372) 13,12%. Daß hier das differente Durchschnittsalter (FREUND: vegetative Gruppe bzw. Scharlachvergleichsgruppe mit 10,1 bzw. 8,1 Jahren — VERSÉ: pEK-Gruppe mit 5,5 Jahren gegenüber symptomatischer EK Gruppe 3,11 Jahren) wie auch die differente soziale Schichtung in den Einzelgruppen die unterschiedlichen Daten mit veranlassen, ist denkbar. Andererseits finden sich nach Tabelle 8 zwischen unserer *pEK-Gruppe* und *unserer Vergleichsgruppe mit symptomatischem EK keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung laut anamnestischen Angaben* (pEK 91,57% mit normaler Entwicklung gegenüber 88,71% bei symptomatischem EK).

Beobachtungsergebnisse im Szeno-Test

Wir haben *versucht, bei einzelnen Fällen mit Hilfe des Szeno-Tests (nach* v. STAABS*) Konfliktsituationen aufzuspüren*, soweit sie wohl vermutbar, aber anamnestisch nicht so evident waren wie in Einzelfällen, z. B. Erbrechenbeginn kurz nach Auseinandersetzung mit den Eltern, bei Überforderung durch die Eltern bzw. in Erwartung einer Bestrafung. Schon *allein das Durchschnittsalter von 5,5 Jahren bei pEK limitiert diese Testmöglichkeit erheblich*, die zweimal auch bei älteren Kindern infolge unüberwindlicher Ablehnung des Spiels mit dem Testmaterial frustran blieb. Zudem erscheint die *stationäre Aufenthaltsdauer bei ketonämischen Krisen doch relativ zu kurz*, als daß ein so enges Vertrautsein resultierte, wie es doch Voraussetzung ist, *um wirklich bindende Schlüsse aus dem Testspiel ziehen zu können*. Doch seien einige *kasuistische Testergebnisse* stichwortartig angeführt, die wir der *Pestalozzistation unserer Klinik* verdanken und die andeuten, inwieweit man auch psychische Momente bei pEK-Fällen einschließen sollte:

9,4jähriger Junge (1303/53/54): Aus Spiel und Spielbegleitgespräch ergibt sich eine unkindliche Haltung eines offensichtlich von herrschsüchtiger Mutter eingeschüchterten Kindes, das gute Intelligenz aufweist und gut zu differenzieren versteht. Es kommen *sehr starke häusliche Spannungen* zum Ausdruck sowie eine enge

Fesselung des Einzelkindes an die Mutter, die es von anderen Spielkameraden fernhält.

8,3 Jahre altes Mädchen (2094/55/56): Das sehr sensible, nervöse Kind, dessen Mutter auch früher an pEK litt, zeigt beim Spielen ein *schüchternes, verlegenes Gebaren* bei nicht sehr reichhaltiger Szenengestaltung. Im Spiel ergibt sich eine *Ambivalenz* mit *angstbesetzter Waldsituation* („Fuchs und Wolf lauern auf die Kinder, um sie zu fressen!") und *friedlich geborgener Atmosphäre* (Mutter-Kind-Szene), wobei letztere vielleicht Wunschbild sein könnte.

4,3jähriger Junge (2210/56/57): Das sehr lebhafte, aktive und spontane Kind von reger geistiger Entwicklung zeigt *aggressive Handlungen*, die es selbst sehr beeindrucken und damit motiviert werden, daß ein Schuldiger bestraft werden solle („Fuchs greift sonst an, wird nun angegriffen"). Diese Spielhaltung muß aber in dieser Altersstufe *nicht Ausdruck bzw. Reaktion auf feindlich erlebte Umwelt*, z. B. einengende strenge Eltern, sein; *doch liegt hier Eifersuchtsreaktion auf ein jetzt 9 Wochen altes Geschwisterkind nahe.*

8,11jähriges Mädchen (897/55/56): Das von der *geschiedenen* Mutter sehr umsorgte und verwöhnte Kind baut eine Waldszene bei altersgerechten situationsentsprechendem Spiel, in dem jedoch die *Vaterfigur nicht auftritt.*

8,7jähriger Junge (149/58/59): Erst nach längerem Bedenken Beginn des Spieles, das auch durch *bedächtig-langsamen* Verlauf gekennzeichnet ist. Das Kind zeigt sich in Verhalten und Äußerungen *sehr gehemmt*, ist jedoch von guter Gemütsentwicklung und mehr mädchenhafter Weichheit. Die Zentralfigur im Spiel ist eine Mutter mit Baby, während die *Vaterfigur fehlt.* Aus Spiel und Spielbegleitgespräch resultiert der Eindruck, daß die *Mutterbeziehung* zwar symbolisiert wird, aber *nicht voll befriedigt* und bei gleichzeitiger *schlechter Vaterbindung* vom Kind als unzureichend empfunden wird.

5,6jähriges Mädchen (1014/58/59): Bei altersgemäßem Spiel ohne besondere Problematik zeigt sich das Kind recht *altklug* und äußert beim Spielgespräch: „Vati tollt immer mit dem Bruder herum, ich mache da nicht mit". Auch bei weiterer Exploration der Mutter ergibt sich eine starke Vaterbindung an den Sohn, während die Mutter den Vater zur Beschäftigung mit der Tochter stets anhalten muß. Die *Mutter* zeigt sich außerdem durch häusliche Pflichten *überfordert* mit der Folge von *Überreiztheit und Strenge* gegenüber der endogen unruhigen und umtriebigen kleinen Patientin.

6,4 Jahre altes Mädchen (3145/P 59/60): Gute, altersentsprechende Gestaltung des Spiels ohne sichere Personenverwendung (Kontaktstörung?). Aus dem Spielbegleitgespräch ergibt sich eine *bessere Mutterbindung*, zumal von dieser Seite dem Kind alles konzediert wird, während der Vater eine strengere Erziehung anstrebt.

5,8jähriges Mädchen (2388/59/60): Nach früheren frustranen Spielaufforderungen auch jetzt zunächst kein Spielbeginn, erst, nachdem das Kind alles interessiert betrachtet hat, und nach einer Unterhaltung, bei der sich das Kind *geziert und altklug* verhält, kann ein gemeinsames Spiel aufgenommen werden. Szene: Gedeckte Tafel mit Früchten und Bechern, an der nur Tiere essen dürfen, während menschliche Figuren nicht verwendet werden. Beurteilung: Intelligentes, recht differenziertes Mädchen von altklugem, geziertem Verhalten, das *kaum kindgemäß, sondern überfordernd und einengend erzogen* werden dürfte. Die Nichtverwendung von Personen ließe sich als *Kontaktstörung* deuten bei dem als *Nachkömmling geborenen Kinde*, das von überbesorgter, migränegeplagter Mutter und sehr strengem Vater nicht mehr kindgemäß angesprochen wird.

7,6jähriges Mädchen (1491/P 54/55): Das Kind zeigt sich beim Spiel kokettierend, *selbstbewußt und etwas altklug.* Es ergibt sich eine harmonische Familienszene im

Spiel, ohne daß Konfliktsituationen deutlich würden. Doch zeigt das Kind ein gewisses Geltungsstreben und äußert im Begleitgespräch, daß der Vater mehr in der Familie sein und sich ihm (Einzelkind) mehr widmen sollte.

10,9jähriger Junge (1028/54/55): Bei Testbeginn äußert das seit dem 14. Lebensmonat unter pEK leidende Einzelkind: *„Das ist sicher, um zu sehen, welche Gedanken ich habe"*. Im Spiel wirkt es sehr *zaghaft, rückversichernd* („Darf ich dies tun?") und *nicht sehr spontan*. Erste Szene: Urwald, Bäume, Büsche, wilde Tiere, die von einem am Rande stehenden Jäger erlegt werden sollen. Spielerischer Ausdruck einer Haltung (Jäger), die das Kind vielleicht erwünscht? Zweite Szene: In einer Zimmerecke Junge mit Obst und Getränken, in der Ecke gegenüber liegt die Mutter im Liegestuhl am Ofen, auf dem das Essen kocht. Von draußen nähert sich die als Vater deklarierte Arztfigur, von der Arbeit heimkehrend. Im Spielgespräch zeigt sich die *besondere Fürsorge für die Mutter*, während der Vater nur eine Nebenrolle spielt. Der Junge im Zimmer habe so viel Obst, weil er es sich gewünscht habe, obwohl er es eigentlich nicht dürfte, da er sonst verwöhnt werde. „Ich bekomme fast jeden Willen getan, wenn ich natürlich sehe, daß meine Mutter das einmal nicht kann, dann quäle ich nicht weiter." Auf die Frage, ob er die höhere Schule besuchen wolle, weist er dies mit den Worten zurück: *„Oh, das wäre für mich zu anstrengend, wissen Sie, ich habe immer Aceton und erbreche erst Essen, dann Schleim, dann Blut!"*

Aber auch bei *symptomatischen EK* können wir auf ähnliche Szeno-Testinhalte treffen, wie folgende Beispiele demonstrieren:

7jähriger Junge (1085/P 53/54): Das *als Nachkömmling* geborene Kind zeigt im Szeno-Test wie auch Spielbegleitgespräch eine *starke Mutterbindung*, es identifiziert mit einem Geschwisterpaar seine eigenen Geschwister und berichtet, daß eine *ältere Schwester*, die kurz vor ihrer Heirat stehe, die ganze Achtung und Aufmerksamkeit der Eltern — *im Gegensatz zu ihm* — gewonnen habe.

5,11jähriger Junge (505/55/56): Der Junge, den die unerfahrene Mutter von der erst kürzlich ihn bis dahin pflegenden Großmutter übernommen hat, zeigt ein lebendiges frisches Spiel und beweist gute Beobachtungsgabe und auch gute Ausdauer. In der Szene keine deutbare Problematik, keine Figurenbevorzugung im Spiel, erst auf Befragen, wen er von beiden Spielfiguren lieber wolle, äußert er spontan: „Den Vati".

7jähriges Mädchen (2720/59/60): Zwischen den Bäumen fährt ein Auto, dort geht eine Frau mit der Großmutter spazieren. In einem Spielbereich sitzt eine weibliche Figur im Sessel, zu der sich eine männliche Figur hinunterbeugt. Im Spielbegleitgespräch: „Oh Schreck, die junge Mutter hat einen Cowboy bei sich, der will sie mit aufs Pferd nehmen; er will drei andere Cowboys totmachen und nimmt die Mutter mit, damit sie nichts verrät." Auf die Frage, wie sie zu dieser Geschichte komme: *„So was habe ich schon oft im Fernsehen gesehen, nachmittags ist die Mutti ja immer fort"*. Eine weitere Szene zeigt tanzende, sich selbst überlassene Kinder, dabei ein als Cowboy verkleideter Junge. Im Spielbegleitgespräch: *„Die Kinder sind alleine!"*. Es findet sich hier ein aus kleinen Details zusammengesetztes Spiel, wobei sich die *rege Phantasie des Kindes sehr von Fernseheindrücken geprägt* erweist, zumal es sehr *sensibel* und *leicht beeindruckbar* ist und zum anderen *durch die Berufstätigkeit der Mutter zu viel sich selbst überlassen* bleibt.

Demnach lassen sich im wesentlichen *nur bei älteren Kindern mittels des Szeno-Tests im Spiel manche familiären Spannungen und auch Erziehungsfehler eruieren, deren Besprechung mit den Eltern zumindest beitragen kann, vermeidbare emotionelle Alterationen möglichst auszuschalten*

und so der Krisenauslösung von dieser Seite her vorzubeugen. Sicher bedarf es dazu aber auch eines längeren Milieuwechsels, wie z. B. auch ein sonst häufigere ketonämische Krisen aufweisendes Kind während eines viermonatigen Heimaufenthaltes keine Attacken zeigte, da es aus dem durch die Rivalität mit dem älteren Bruder belasteten häuslichen Milieu ausgeschieden war. Auch dürfte sich ein Milieuwechsel in Fällen von Eifersucht auf neugeborene Geschwister, wie wir sie unter unseren pEK auch einige Male beobachteten, günstig auswirken. Andererseits aber sind auch die Einsicht der Eltern und entsprechende Änderungsmöglichkeit der häuslichen Milieubelastung unabdingbare therapeutische Voraussetzungen. Aus Tabelle 10 geht hervor, daß *bei pEK keine Häufung einer wohl vermutbaren Einzelkindsituation* gegeben ist (30,5% Einzelkinder bei pEK gegenüber 33,5% bei symptomatischem EK — Freund: vegetative Regulationsstörungen 26,0% bzw. Scharlachvergleichsgruppe 21,9% Einzelkinder, wobei aber ein höheres Durchschnittsalter mit der Möglichkeit zu noch nachgeborenen Geschwistern vorliegt). Auch hinsichtlich der Zahl weiterer Geschwister sind im wesentlichen übereinstimmende Prozentsätze zwischen pEK und symptomatischen EK festzustellen.

Laborbefunde

Auf die ketosebedingten Laborbefunde betreffend Blut und Urin wird bei Behandlung der Stoffwechselveränderungen bei Ketose einzugehen sein. Hier bleibt nur kurz zu erwähnen, daß durch die Exsiccose im Blutbild oft eine *relativ hohe Erythrocytenzahl* bedingt wird, hingegen die *Leukocytenwerte* einer Bluteindickung bei unseren Beobachtungen keineswegs entsprachen: sie erreichten bei den pEK lediglich einen *Durchschnittswert von 7000/mm³* bei einem Maximum von 22000 und einem Minimum von 3000. Eine deutliche Vermehrung der *Eosinophilen*, wie sie von Valls Conforto u. a. beobachtet wurde, konnten wir nicht feststellen, vielmehr zeigten nur 14 von 77 pEK im Differentialblutbild eine noch im Rahmen der Altersnorm liegende Eosinophilie, die nur zweimal mit 6 bzw. 7% gering überschritten wurde (119 symptomatische EK zeigten nur zwölfmal im Differentialblutbild altersentsprechende Eosinophilenwerte bei stets negativen Befunden der Untersuchungen auf Wurmeier im Stuhl bzw. Analfilm). Die von Hecker (s. a. Valls Conforto, Glanzmann) erwähnte *Leukopenie können wir somit ebenfalls bestätigen*, während Wallis für ein pEK Leukocytose mit häufiger Linksverschiebung und relativer Lymphopenie sowie Aneosinophilie bzw. Eosinopenie postuliert. Auch Royer hebt hervor, daß *während der Krise eine auffallende Eosinopenie* bestehe, die sich im Intervall nicht mehr nachweisen läßt, und schließt deswegen auf eine exzessive Nebennierenrindenstimulation während der ketonämischen Krisen. *Liquorbefunde* wurden im allgemeinen als normal beschrieben (Wallis u. a., auch in vereinzelten

Fällen unseres Krankengutes), lediglich Paci stellte bei 32 pEK mit Konvulsionen 30mal Glykoracchie, entsprechend der Blutzuckererhöhung, fest (75—100 mg-% Liquorzucker), 22mal Liquordrucksteigerung und 30mal Spuren von Aceton im Liquor (s. a. Lereboullet u. Bohn, Torres-Umana, Muratet u. Genovese).

Die klinische Symptomatologie des periodischen E.K. ist somit in ihren Besonderheiten dargestellt, während die kritische Beurteilung eines stationär behandelten Beobachtungsgutes von periodischen E.K. im Vergleich zu sekundären E.K. einer nachfolgenden Mitteilung vorbehalten bleibt, die sich auch mit der Prognose und Differentialdiagnose des periodischen E.K. befaßt.

Literatur

Bernheim, M., et R. François: Pédiatrie **9**, 325 (1954).

Bessau, G.: Mschr. Kinderheilk. **49**, 90 (1931).

Biedermann, H.: Z. Kinderheilk. **55**, 613 (1933).

— u. Duken: Z. Kinderheilk. **55**, 602 (1933).

Bondy, L.: Arch. Kinderheilk. Suppl. **59**, 58 (1913).

Bruckner: zit. n. K. Wallis.

Caillé, zit n. K. Wallis.

Chaptal, J., Cl. Campo et C. Paulet, zit. n. R. Debré: Séance de Soc. Scienc. Med. et Biol. Montpellier 3. 7. 1953.

— P. Passouant, R. Jean, J. Cadhilhac u. R. Ribstein: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 569 (1959).

Comby, J.: Arch. Méd. Enf. **2**, 360 (1899); **8**, 741 (1905); **12**, 721 (1909).

Creveld, S. van: Das acetonämische Erbrechen in G. Fanconi u. A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie, 3. Aufl. Basel: Schwabe 1954.

Curschmann, H.: Arch. Verdau.-Kr. **47**, 318 (1930).

Davis, O. C. M.: Arch. Dis. Child. **3**, 49 (1928).

Debré, R., et P. Royer: Sem. Hôp. Paris **30**, 3232 (1954).

— — and H. Lestradet: J. Pediat. **48**, 409 (1956).

— — — M. Nahum et A. Megevant: Sem. Hôp. Paris **29**, 1891 (1953).

Dorlencourt, H.: Soc. Péd. **15**, 11 (1921); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **13**, 64 (1923).

Dost, F. H.: Differentialdiagnose der Symptome: Hyperglykämie und Hypoglykämie in W. Catel: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern. Bd. I, S. 968. Stuttgart: Thieme 1961.

Edsall, D. L.: Amer. J. med. Sci. **125**, 629 (1903).

Fanconi, G.: Jb. Kinderheilk. **133**, 251 (1931); **142**, 1 (1934); **149**, 301 (1937).

— Ann. paediat. (Basel) **178**, 274 (1952).

Fischl, R.: Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie in M. v. Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderheilk. 1. Aufl. Bd. 2, S. 164. Leipzig: Vogel 1906.

Fornara, P.: Riv. Clin. pediat. **24**, 296 (1926), zit. n. A. Paci.

François, R.: in Disk. zu P. Royer u. H. Lestradet: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 334 (1959).

Freund, J.: Genese und Klinik vegetativer Regulationsstörungen im Kindesalter. Habilitationsschrift Köln 1957.

Fröhlich, Th.: Norsk. Mag. Lægevidensk. **77**, 519 (1916); ref. bei Salomonsen.

Gee, S.: St. Barth. Hosp. Rep. **18**, 1 (1882).

Gehrt, J.: Z. Kinderheilk. **35**, 51 (1923).
Giliberti, E.: Rev. mens. mal. de l'enf. **23**, 397 (1905).
Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. 4. Aufl. Wien: Springer 1958.
Goebel, F.: Arch. Kinderheilk. **97**, 144 (1932).
Gottlieb, G.: Med. Klin. **51**, 397 (1956).
Gram, L.: Acta paediat. (Stockh.) Suppl. I **35**, 250 (1948).
Hecker, R.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7**, 242 (1911).
Howland, J., and A. N. Richards: Arch. Pediat. **24**, 401 (1907).
Hungerland, H.: Klin. Wschr. **16**, 1526 (1937).
Hutinel, V.: Les maladies des enfants. Vol. IV, p. 272. Paris: Asselin et Houzeau 1909.
Josephs, H.: Amer. J. Dis. Child. **31**, 657 (1926).
Kerley, C. G.: N. Y. St. J. Med. **25**, 301 (1925).
Kleinschmidt, H.: Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie in M. v. Pfaundler-Schlossmanns Handb. Kinderheilk. 4. Aufl., Bd. 3, S. 352. Leipzig: Vogel 1931.
— In E. Feer, Lehrb. Kinderheilk. Stuttgart: Fischer 1953.
Klinke, K.: Mschr. Kinderheilk. **53**, 19 (1932).
— Zbl. ges. Kinderheilk. **26**, 24 (1932).
— Dtsch. med. Wschr. **81**, 819 (1956).
Knoepfelmacher, M.: Wien. med. Wschr. **71**, 1151 (1921 a).
— Mschr. Kinderheilk. **21**, 241 (1921 b).
Kostyál, L. V.: Arch. Kinderheilk. **99**, 72 (1933).
Krainick, H. G.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **59**, 215 (1953).
— u. W. Russel: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 318 (1959).
Lamacq, et Dormoy: zit. n. K. Wallis.
Lelong, M., et R. Joseph: 24. Congrès des Pediatres de Langue Français II, 124 1953.
Lereboullet, P., A. Bohn, P. Nobecourt et L. Babonneix: Traité méd. Enf. **3**, 731 (1934).
Le Wald, L. T.: Zbl. ges. Radiol. **3**, 132 (1927).
Lombard, H. Cl.: Gaz. méd. Paris **1861**, 312.
Marfan, A. B.: Arch. méd. Enf. **4**, 641 (1901); **34**, 397 (1931); **35**, 505 (1932).
— Clinique des maladies de la première enfance. Paris: Masson 1926.
Mayerhofer, E.: Wien. klin. Wschr. **45**, 1193 (1932).
Mayerhofer, W.: Angewandte Pädiatrie. Wien: Maudrich 1952.
Mellanby: zit n. K. Wallis.
Millichap, J. G., C. T. Lombroso and W. G. Lennox: Pediatrics **15**, 705 (1955).
Morichau-Beauchant, A.: Gaz. Hôp. (Paris) **79**, 555 (1906).
Muratet et Genovese: zit. n. P. Lereboullet et A. Bohn.
Pacchioni, D.: zit. n. A. Paci.
Paci, A., e L. Pardelli: Minerva pediat. (Torino) **7**, 1133 (1955).
Pfaundler, M. v.: in E. Feer, Lehrbuch d. Kinderheilk., S. 179. Jena: Fischer 1930.
Poupinet, S.: Bull. méd. (Paris) **71**, 278 (1957).
Rachford: zit. n. K. Wallis.
Richardiere: zit. n. K. Wallis.
Ross, S. G., and H. W. Josephs: Amer. J. Dis. Child. **28**, 447 (1924).
Rossi, E.: Schweiz. med. Jb. **1959**, 43.
— Dtsch. med. J. **10**, 306 (1959).
Rotch, T. M.: Boston med. surg. J. **122**, 530 (1890); zit. n. J. Ström.
Royer, P.: Rev. Prat. (Paris) **4**, 2815 (1954).
— u. H. Lestradet: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 329 (1959).

Salomonsen, L.: Acta paediat. (Stockh.) Suppl. **9**, 1 (1930).
— Klin. Wschr. **11**, 581 (1932).
— u. H. Bjelke: Z. Kinderheilk. **53**, 66 (1932).
Schreier, K.: Physiologie und Pathologie des Lipoidstoffwechsels in Opitz u. B. de Rudder: Pädiatrie, S. 272. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
Sherman, D. H., and E. C. Koenig: Arch. Pediat. **41**, 595 (1924).
Siegl, J.: Wien. med. Wschr. **84**, 1208, 1241 (1934).
Siwe, St. A.: Z. Kinderheilk. **56**, 98 (1934).
— Diskussionsbeitrag. Acta pädiat. Suppl. 1 **7**, 276 (1935).
Snow, I.: Arch. Pediat. **10**, 986 (1893).
Ström, J.: Acta paediat. Suppl. 3, **18**, 1 (1935).
Tallermann, K. H.: Brit. med. J. **1934**/I, 767.
Torres-Umana, zit. bei P. Lereboullet et A. Bohn.
Uffenheimer, A.: Münch. med. Wschr. **74**, 1741 (1927).
Vahlquist, B.: Ann. paediat. (Basel) **173**, 272 (1949).
— and I. Nylander: Acta paediat. **43**, 608 (1954).
Valls Conforto, A.: Medizinische **1959**, 528.
Wallis, K.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **50**, 367 (1936).
Zade, H.: Arch. Kinderheilk. **63**, 1 (1914).

Privatdozent Dr. Horst Versé, Universitäts-Kinderklinik, Köln, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 31—43 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott)

Das Elektrophoresebild der akuten Glomerulonephritis im Kindesalter

Von

Walter Prinz

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 3. Juli 1961)

Die Ergebnisse elektrophoretischer Untersuchungen geben in den meisten Fällen nicht über die Ursache, sondern über die Folgen eines Krankheitsgeschehens Auskunft. Der Beitrag, den sie zum unspezifischen Status des Kranken liefern, wird besonders bei Krankheiten des internen Fachgebietes zur Beurteilung des Schweregrades des Prozesses und aus prognostischen Gründen geschätzt.

Im Laufe der Zeit kristallisierten sich aber doch einige ganz charakteristische Elektrophoresediagramme heraus, die allein eine eindeutige Diagnosestellung ermöglichen. Diese Sonderstellung nehmen die Bilder bei den Plasmacytomen, bei dem Antikörpermangelsyndrom mit γ-Globulinerniedrigung und unter den Nierenkrankheiten der nephrotische, Symptomenkomplex ein. Zu diesem werden die genuine Lipoidnephrose die Amyloidnephrose, die Nephritis mit nephrotischem Einschlag und die Nephrosklerose oder diabetische Glomerulosklerose (sog. Pseudonephrose) gezählt, deren elektrophoretisch ermittelten Eiweißveränderungen allgemein größere Beachtung geschenkt wird.

Sie weisen bei starker Verminderung des Gesamteiweißes im Serum vornehmlich eine Erniedrigung der Albumine und der γ-Globuline und eine auffällige Zunahme der Lipoid tragenden α_2- und β-Globuline auf. Die Defektproteinämien und die paraplastischen Proteinämien bedürfen ausschließlich der elektrophoretischen Fraktionierung, um einwandfrei erkannt zu werden, während das Nephrosediagramm in den meisten Fällen die klinisch gestellte Diagnose bestätigt.

Wuhrmann u. Wunderly haben auf Grund des typischen Elpho-Bildes dem nephrotischen Symptomenkomplex einen ihrer neun Reaktionskonstellationstypen eingeräumt, die aber zusätzlich noch auf anderen Eiweißuntersuchungen basieren.

Riva unterscheidet dagegen nur zwei Haupttypen, die allerdings allein auf der elektrophoretischen Bestimmung der Dysproteinämie beruhen: *Typ 1* geht mit einer überwiegenden Vermehrung der γ-, *Typ 2* mit einer

solchen der α-Globuline einher, während die Albumine nach dem einseitig inversen Reaktionsmechanismus im krankhaft veränderten Eiweißspiegel immer erniedrigt sind. Nach RIVA weisen die Prozentwerte des β-Globulins in den meisten Fällen keine wesentlichen Abweichungen über bzw. unter die Norm hinaus auf. Bei der Nephrose wird es aber von ihm als erhöht beschrieben. Im übrigen ordnet es dieses Leiden in seinen Dysproteintyp 2 ein.

Die *akute, hämorrhagische Glomerulonephritis* bietet eine andere Situation. Bei ihr findet sich nach den bisherigen Untersuchungen kein spezifisches Eiweißdiagramm, sondern es wird von WUHRMANN u. WUNDERLY dem Reaktionskonstellationstyp 1 der akuten Entzündungen zugeordnet, für die eine deutliche Zunahme der α_2-Globuline auf Kosten der Albumine charakteristisch ist. In späteren Stadien nehmen auch die γ-Globuline zu, die besonders bei immunisatorischen Prozessen wie hier bei der Nephritis als Träger der Antikörper von großer Bedeutung sind und Aufschluß über die Abwehrlage des Organismus gegenüber dem Erreger geben. In der Heilphase nimmt der γ-Globulingehalt des Serums wieder ab und kehrt zur Norm zurück. Im gleichen Maße steigt der Albuminspiegel neuerlich an. Die β-Globuline sollen bei der Nephritis im Gegensatz zur Nephrose kaum verändert sein.

RIVA, der im Albumin und γ-Globulin die beiden Hauptkomponenten der Serumeiweiße sieht und die Hypothese aufstellt, daß die übrigen Fraktionen nur Kombinationsprodukte der beiden bzw. solche mit Lipoiden, Kohlenhydraten und Metallen darstellen, reiht die akute Form der Nephritis in seinen Dysproteintyp 2 ein, also in die gleiche Gruppe wie die Nephrose, da für diese Gruppe ja nur das Ansteigen der α-Globuline entscheidend ist. In der subakuten Phase gehört nach RIVA die Nephritis dem Untertyp 3 an, bei dem die α- und die γ-Globuline erhöht sind. Im chronischen Stadium rechnet er sie zu einem Mischtyp aus 1 und 3, während der Status danach dem Typ 1 entsprechen soll. Auch nach RIVAS Anschauungen sollen sich die γ-Globuline völlig uncharakteristisch verhalten: sie bleiben entweder normal oder sind mäßig erhöht.

Ein Vergleich mit den von PLÜCKTHUN beschriebenen Verhältnissen im Kindesalter ergibt, daß die Eiweißdiagramme bei der Nephritis des Kindes ebenso wie bei der Nephrose mit denen des Erwachsenen übereinstimmen:

Das Albumin ist erniedrigt.

Die α_2-Globuline sind erhöht.

Die β-Globuline sind wenig verändert.

Die γ-Globuline sind vermehrt.

Das Harneiweiß entspricht im relativen Anteil der Fraktionen etwa der Verteilung im Serum.

Die übrigen Nierenkrankheiten wie Herdnephritis, Nephrosklerosen, Nephrocirrhose, Crushsyndrom, Nierentuberkulose und Tumoren verfügen ebenfalls über uncharakteristische Eiweißdiagramme.

Ob sich nun von diesen das Nephritisdiagramm absondern läßt, soll an dem untersuchten Krankengut festgestellt werden.

Das Krankengut

In den Jahren von 1951—1959 wurden bei 125 Kindern, die an akuter, diffuser, hämorrhagischer Glomerulonephritis erkrankt waren, 312 Serumeiweißbestimmungen durch Papierelektrophorese vorgenommen. Das sind 2,6 Untersuchungen pro Patient. Davon entfielen auf die einzelnen Krankheitswochen:

1. Woche 60 Elphodiagramme	8. Woche 14 Elphodiagramme
2. Woche 40 Elphodiagramme	9. Woche 16 Elphodiagramme
3. Woche 41 Elphodiagramme	10. Woche 13 Elphodiagramme
4. Woche 28 Elphodiagramme	11. Woche 13 Elphodiagramme
5. Woche 23 Elphodiagramme	12.—15. Woche 21 Elphodiagramme
6. Woche 19 Elphodiagramme	15.—20. Woche 10 Elphodiagramme
7. Woche 14 Elphodiagramme	

Hierbei wurden nur die reinen und typischen Fälle der Krankheit berücksichtigt; Herdnephritiden, Pyelonephritiden, chronisch verlaufende Nierenentzündungen und solche mit nephrotischem Einschlag wurden ausgeschlossen. In fast allen Fällen ging der eigentlichen Nierenerkrankung eine Infektion voran: so z. B. eine Tonsillitis, eine Sinusitis, ein Scharlach, eine Impetigo u. ä. Der Beginn der Nephritis wurde mit dem Auftreten eines blutigen Urins bzw. einer Anurie oder Oligurie sowie ferner mit dem Erscheinen von Ödemen, Übelkeit und Leibschmerzen gleichgesetzt. Dabei muß allerdings bedacht werden, daß die von den Eltern erhobene Anamnese nicht in allen Fällen als absolut zuverlässig angesehen werden darf.

Von den erkrankten Kindern waren 54 Mädchen und 71 Knaben, was einem Verhältnis von 1:1,31 entspricht. Die Altersverteilung der untersuchten Kinder bestätigt die von Leiber beschriebenen Besonderheiten der Disposition, wonach die ersten Lebensjahre kaum jemals betroffen werden, eine gewisse Häufung nach dem 3. bis 5. Lebensjahr auffällt und der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr liegt.

Die bei den Kindern *durchgeführte Therapie* bestand vorwiegend in Bettruhe, eiweiß- und salzarmer Diät kombiniert mit Obst-, Saft- und Reistagen. An Medikamenten wurden hauptsächlich Antibiotica wie Penicillin, Supracillin u. a., ferner Vitaminpräparate und die unspezifischen Pharmaka Calcistin, Saridon und Pyramidon verabfolgt. Zudem wurden nach Besserung des Allgemeinzustandes — wenn erforderlich — Herdsanierungen und zwar vorwiegend Tonsillektomien vorgenommen.

Unter den eingeschlagenen therapeutischen Maßnahmen heilte die Mehrzahl der Nephritiden in der üblichen Zeit aus. Einige länger verlaufende Fälle wiesen Komplikationen auf, die als erneute Infektschübe von außen bzw. von versteckten Herden aus aufzufassen sind oder aber die Folgen einer geschädigten Abwehrlage darstellen. Die Beseitigung des pathologischen Urinbefundes gelang dann zumeist in therapierefraktären Fällen unter dem zusätzlichen Einsatz von Cortison oder unter Reisdiät nach Kemper.

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug ca. 10 Wochen; dazu kommt noch ein Sonderfall von 45 Wochen, der trotz der langen Dauer die Zeichen einer akuten Glomerulonephritis beibehielt.

Von den Kindern wurde Capillarblut aus der Fingerbeere gewonnen. Das abgetrennte Serum wurde in einer Menge von 0,065 cm³ auf einem Filterpapierstreifen vom Typ Nr. 2043a Mgl aufgetragen. Die dabei verwendete Pufferlösung hatte ein p_H von 8,6 und bestand aus 29,428 g Veronalnatrium DAB, 19,428 g Natriumacetat, 180 cm³ 1/10 n HCl und Aqua dest. ad 3000. Die Auftrennung fand in den von GRASSMANN u. HANNIG entwickelten Elektrophoresegeräten der Fa. Bender &

Tabelle 1. *Die bei 152 Kindern mit akuter hämorrhagischer Glomerulonephritis für die verschiedenen beobachteten Krankheitswochen errechneten Mittelwerte der Eiweißfraktionen mit ihren durch 3 σ festgesetzten Schwankungsbreiten*

Krankheitswochen	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	β-Globulin	γ-Globuline
1.	47,2 ± 2,7	6,2 ± 0,6	14,0 ± 1,3	8,5 ± 0,5	24,1 ± 2,3
2.	46,7 ± 3,7	6,1 ± 0,9	13,3 ± 1,1	9,0 ± 0,8	24,5 ± 2,7
3.	49,8 ± 3,8	5,6 ± 0,7	12,6 ± 1,6	9,7 ± 1,0	22,3 ± 3,2
4.	49,6 ± 4,1	5,4 ± 0,7	12,0 ± 1,6	9,9 ± 1,1	23,0 ± 3,4
5.	50,9 ± 4,4	5,4 ± 1,3	12,2 ± 1,5	10,2 ± 1,4	21,4 ± 5,0
6.	52,0 ± 4,1	4,7 ± 0,9	12,8 ± 2,0	10,4 ± 1,5	20,2 ± 4,3
7.	52,2 ± 5,4	4,9 ± 0,9	11,3 ± 2,0	10,5 ± 1,7	21,2 ± 3,8
8.	51,9 ± 4,8	4,3 ± 0,5	11,4 ± 1,6	10,3 ± 1,7	21,8 ± 5,6
9.	52,4 ± 4,6	4,1 ± 1,3	11,3 ± 1,8	11,1 ± 2,3	20,5 ± 3,6
10.	53,6 ± 5,0	5,1 ± 1,4	11,4 ± 2,3	11,0 ± 1,5	18,9 ± 5,8
11.	52,7 ± 5,5	5,5 ± 1,4	11,1 ± 2,2	11,5 ± 2,8	19,2 ± 4,5
12.—15.	52,1 ± 2,5	5,1 ± 0,8	11,5 ± 1,7	11,7 ± 1,6	19,6 ± 3,0
15.—20.	59,2 ± 6,1	4,9 ± 1,5	8,9 ± 3,3	11,9 ± 1,6	15,1 ± 4,5

Hobein bei einer Spannung von 110 Volt statt. Die Fraktionen wurden mit Amidoschwarz 10 B färberisch dargestellt und die eiweißfreien Stellen mit Methanol-Eisessig wieder entfärbt. Nachdem die Streifen mit einer Mischung von α-Bromnaphthalin und Paraffinöl im Vakuum transparent gemacht worden waren, erfolgte die colorimetrische Auswertung, deren Ergebnisse in Kurven dargestellt wurden, die planimetrisch ausgemessen wurden. Zuletzt wurde der Elphorintegraph verwendet, der automatisch alle Arbeitsgänge zusammenfaßt.

Die mit dieser Methode von dem Krankengut ermittelten Elektrophoresedaten wurden zunächst nach den Krankheitswochen geordnet, in denen sie bestimmt worden waren. Diese Zahlengruppen wurden dann addiert und daraus der Mittelwert errechnet.

Um festzustellen, wann welche Fraktion einen statistisch gesicherten Unterschied von den Normalwerten Gesunder aufweist, bzw. ab welcher Woche die gefundenen Werte sich wieder dem Schwankungsbereich der Norm nähern und ihn erreichen, war es nötig, ein *Berechnungsverfahren* nach der von HOSEMANN angegebenen Methode zur „Prüfung von Unterschieden zwischen zwei Mittelwerten verschiedener Messungsreihen" durchzuführen. Hierbei war die eine Reihe durch die von KNEDEL an 100 gesunden Personen bestimmten Normalwerten mit dem physiologischen Schwankungsbereich = 3 σ gegeben:

Albumine 61,0 ± 2,8%, α_1-Globuline 4,8 ± 0,7%, α_2-Globuline 8,0 ± 1,3%, β-Globuline 12,2 ± 1,9%, γ-Globuline 14,0 ± 2,9%.

Die Bestimmung dieser Werte fand mit der gleichen Methode und unter den gleichen Bedingungen wie an der Universitäts-Kinderklinik in München statt. *Sie entsprechen weitgehend den von uns nach der Ausheilung* (15.—20. Woche) *der Nephritisfälle gefundenen Mittelwerten:*

Albumine 59,2 ± 6,1%, α_1-Globuline 4,9 ± 1,5%, α_2-Globuline 8,9 ± 3,3%, β-Globuline 11,9 ± 1,3%, γ-Globuline 15,1 ± 4,5%.

Diese als alleinige Ausgangsbasis zu verwenden, schien indes wegen der relativ kleinen Zahl (10 Kinder) unzweckmäßig, da deren nach dem für 10 festgesetzten t-Wert berechnete Schwankungsbreite zu groß ist. Das angewandte Berechnungs-

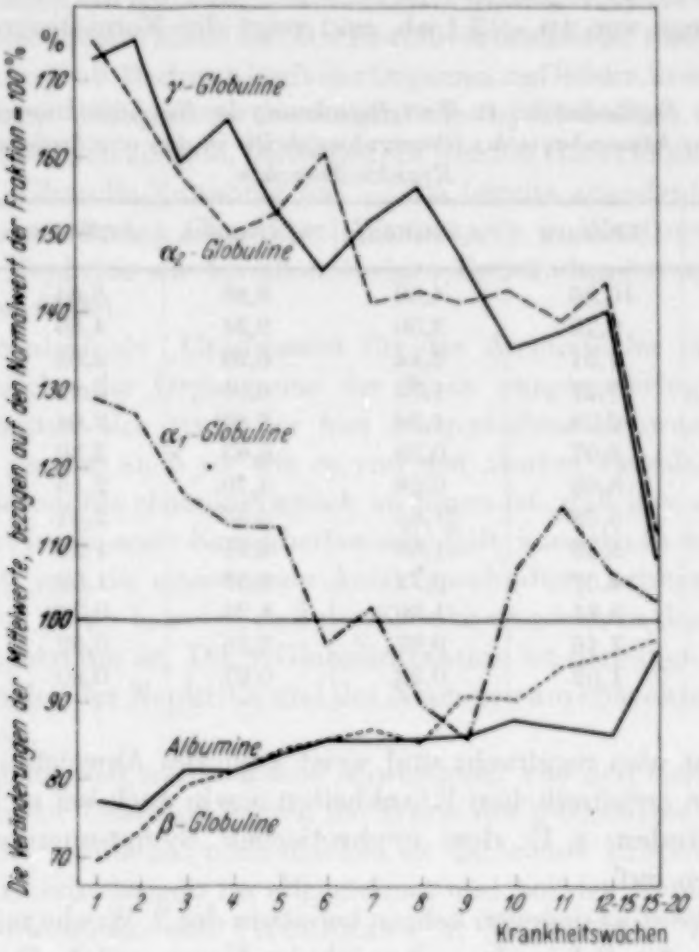


Abb. 1

verfahren erforderte aber die Ermittlung der t-Verteilung der Mittelwerte nach den Tabellen von Fischer-Student, da hier wie bei den übrigen Krankheitswochen die Zahlen der Beobachtungen relativ klein war und der Fehler der kleinen Zahl durch die t-Werte ausgeglichen wird. Die so errechnete Fehlerbreite eines Mittelwertes hat eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27%. Tabelle 1 enthält die Aufstellung aller Mittelwerte mit ihren durch 3 σ begrenzten Schwankungsbereichen. Auf der Abb. 1 sind die prozentualen Anteile der Mittelwerte an den Normalwerten der Fraktionen kurvenmäßig dargestellt. Hat man die Fehlerbreiten zweier Mittelwerte so muß man die Frage klären, ob beide Stichprobenergebnisse aus zwei verschiedenen Reihen stammen, die einen gemeinsamen Nenner haben können.

Um das zu beweisen oder aber auszuschließen, ist es erforderlich, den mittleren Fehler t_D der Differenz der jeweils zwei zu untersuchenden Mittelwerte zu bestimmen. Als Kriterium für den signifikanten Unterschied diente die Zahl 3,1, die für die Spanne von 100—200 vorgeschrieben ist. War dieses t_D bei den durchgeführten Rechnungen größer, als 3,1, dann war der Unterschied dieser Mittelwerte mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% statistisch gesichert.

Aus den in Tabelle 2 wiedergegebenen tD-Werten, die in den 20 Krankheitswochen für die fünf Eiweißfraktionen berechnet wurden, ist zu ersehen, daß die *Albumine* bis zur 15. Woche sich in ihren Mittelwerten von dem der Normalreihe unterscheiden. Erst in der Zeit zwischen der 15. und 20. Woche sinkt ihr tD = 1,02 unter die für alle Fraktionen gültige Grenze von tD = 3,1 ab, und zeigt die Normalisierung an. Ihr

Tabelle 2. *Die Ergebnisse der tD-Wert-Berechnung der Eiweißfraktionen bei 125 Kindern mit akuter hämorrhagischer Glomerulonephritis in den verschiedenen beobachteten Krankheitswochen*

Krankheitswochen	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	β-Globulin	γ-Globuline
1.	10,86	4,56	9,86	5,64	8,25
2.	9,70	3,50	9,34	4,69	8,24
3.	7,51	2,44	6,99	3,62	5,97
4.	7,27	1,93	6,05	3,22	6,34
5.	6,28	1,34	6,89	2,64	4,96
6.	5,97	—0,28	6,63	2,36	3,94
7.	5,08	0,28	4,70	2,15	5,12
8.	5,68	21,85	5,55	2,41	4,36
9.	5,43	—1,66	4,91	1,22	4,70
10.	4,57	0,71	4,55	1,59	2,68
11.	4,81	1,59	4,22	0,71	3,38
12.—15.	7,46	0,87	5,25	0,62	4,29
15.—20.	1,02	0,23	0,97	0,40	1,00

Verhalten ist also regelrecht und weist keinerlei Abweichung von dem bei sonstigen entzündlichen Krankheiten sowie auch bei nicht entzündlichen Zuständen, z. B. dem nephrotischen Symptomenkomplex und den Tumoren auf.

Die *α_1-Globuline* dagegen kehren bereits in der 3. Woche mit dem Wert tD = 2,44 in den Schwankungsbereich der Norm zurück. Ihre Abnahme vollzieht sich keineswegs kontinuierlich, sondern unter größeren Schwankungen, denen aber keine Beachtung geschenkt zu werden braucht, da sie sich innerhalb der Fehlergrenzen abspielen. Die freilich anfänglich bewiesene signifikante Erhöhung dieser Fraktion entspricht wiederum dem Reaktionkonstellationstyp der akuten Entzündung. Eine Abweichung davon als Ausdruck einer typischen durch die Proteinurie hervorgerufenen Veränderung des Eiweißspiegels ist auch hier nicht zu erkennen.

Die Mittelwerte der *α_2-Globuline* weichen von der 1. bis 15. Woche von dem normalen Mittelwert ab. Der deutliche Anstieg dieser Fraktion ist ja das Hauptcharakteristikum eines akut entzündlichen Geschehens im Elektrophoresebild. Nach SCHEURLEN ist ein dynamischer Krankheitsablauf Voraussetzung für diese Vermehrung der α-Globuline, wobei nach

Jaylé und Bergstermann besonders deren Polysaccharidkomponente zunimmt, im Gegensatz zur Nephrose, deren α_2-Globulinerhöhung vorwiegend auf dem Ansteigen der Lipoproteidkomponente beruht. Die Feststellung, daß sich bei den mit α_2-Globulinvermehrung einhergehenden Krankheiten ein erhöhter Eiweißumsatz findet, trifft für die Nephritis in ganz besonderem Maße zu. Der Eiweißverbrauch ist nämlich infolge der Proteinurie groß. Dadurch läuft der Organismus Gefahr, in eine negative Stickstoffbilanz abzugleiten, weswegen die α_2-Globuline, die schnell nachgebildet werden können, bereitgestellt werden (Letterer u. Schneider). Die α_2-Globulin-Zunahme hat — wie bereits angedeutet — einen durchaus unspezifischen Charakter (Wuhrmann u. Wunderly), da sie sich bei der Nephritis wie bei allen übrigen Entzündungen und auch bei der Nephrose findet.

Die *γ-Globuline* als „Gradmesser für das Ausmaß der individuellen Antwort, welche der Organismus der Noxe entgegenbringt" (Wuhrmann), verhalten sich trotz der hier festgestellten Schwankungen im großen und ganzen auch so, wie es von den akuten Entzündungen bekannt ist. Besonders charakteristisch an ihnen ist, daß ihre stärkste Erhöhung nicht in die erste Krankheitswoche fällt, sondern in der 2. Woche zu finden ist, was die einsetzende Antikörperbildung kennzeichnet. Die Rückkehr zur Norm beweist, daß die Krankheit nicht in das chronische Stadium eingetreten ist. Die γ-Globulinfraktion ist diejenige, in der sich die Eiweißbilder der Nephritis und der Nephrose am charakteristischsten unterscheiden.

Eine *Besonderheit*, nämlich eine Abweichung von den bisherigen Darstellungen in der Literatur, bieten die Werte der *β-Globuline*! Sie verhalten sich weder indifferent noch machen sie die leichte Erhöhung mit, die bei akuten Entzündungen im allgemeinen und bei der Nephritis im besonderen vorkommen soll (Wuhrmann u. Wunderly; Riva; Antweiler; Plückthun; Corda). Vielmehr ergaben die durchgeführten Untersuchungen als auffälligsten Befund, daß sich ihre Fraktion mit den Mittelwerten $M_1 = 8{,}5 \pm 0{,}5$, $M_2 = 9{,}0 \pm 0{,}8$, $M_3 = 9{,}7 \pm 1{,}0$ und $M_4 = 9{,}9 \pm 1{,}1$ in den ersten vier Krankheitswochen erniedrigt, was statistisch gesichert werden konnte. Ihr Wiederanstieg zum Normalwert $M = 12{,}2 \pm 1{,}9$ erfolgt nahezu frei von Schwankungen und ist der kontinuierlichste von allen Fraktionen.

Die von Wuhrmann u. Wunderly beschriebene nahe Verwandtschaft der β-Globuline mit den α-Globulinen (speziell mit den α_2-Globulinen) und ihr gleichsinniges Verhalten können nicht bestätigt werden. Vielmehr verändern sich diese beiden Fraktionen gegensinnig.

Die gefundene Erniedrigung der β-Globuline ist aus zweierlei Gründen von Interesse. Einmal ist dadurch — neben der Erhöhung der γ-Globuline — ein weiteres Unterscheidungsmerkmal von dem Elphorgramm der

Nephrose gegeben, bei dem bekanntlich die β-Fraktion synchron mit der α_2-Fraktion vermehrt ist. Darüber hinaus wäre diese Verminderung der β-Fraktion ein Charakteristikum der kindlichen Nephritis und könnte pathognomonische Bedeutung erlangen, denn nach den mehrfach angeführten Autoren ist ein Absinken der β-Globuline ganz allgemein bisher kaum beobachtet worden. Auf diese Weise ließe sich das Eiweißdiagramm, das dem der allgemeinen Entzündungen zugeordnet war, von diesem trennen und ein neuer Reaktionskonstellationstyp schaffen.

Es stellt sich nun die Frage, wie man diese Eigentümlichkeit erklären kann. Dazu erscheint es notwendig zu sein, die Fraktion eingehender zu analysieren und sie daraufhin zu untersuchen, ob aus ihrer Zusammensetzung Schlüsse für ihr abweichendes Verhalten bei der Nephritis gezogen werden können.

Die chemische Heterogenität der β-Globuline ist seit langem bekannt. Sie erhellt allein schon aus der niedrigen und breiten Konfiguration ihres durch die Elektrophorese gewonnenen Gradienten. Genauere Analysen ergaben, daß in der β-Fraktion vorwiegend Lipoproteide, Glucoproteide, Glucolipoproteide und das Coeruloplasmin, ein metallbindendes Protein enthalten sind (SCHULTZE). BENNHOLD und Mitarbeiter rechnen ferner das Komplement, das Antistreptolysin, die Cholesterinase und Eiweißantikörper, COHN $^1/_3$ des Isohämagglutinin und einen Anti-Rh-Faktor dazu. Von ARMSTRONG wird beschrieben, daß $^3/_4$ des Thrombins bzw. Prothrombins zu den β-Globulinen gehören. Alle diese Angaben unterstreichen die Heterogenität dieser Fraktion und machen verständlich, daß über die Ursache der Erniedrigung bei der Fülle der Faktoren hier nur Vermutungen geäußert werden können.

Die Elektrophorese kann allein etwas über die Quantität einer Fraktion aussagen und nichts über die Qualitätsverschiebungen in ihr, denn die Zugehörigkeit der Eiweißkörper zu einer Gruppe beruht lediglich auf der gleichen Ladung und dem gleichen Molekulargewicht. Daraus geht hervor, daß bei den heterogenen β-Globulinen keine Beziehung zwischen einer Unterfraktion und der Krankheit festgestellt werden kann.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden an der Erniedrigung hauptsächlich die größten Komponenten, also die Lipoproteine beteiligt sein, die ja auch bei einer anderen Nierenkrankheit, nämlich der Nephrose, bedeutende Veränderungen aufweisen. Die Frage, ob bei der Nephritis diese oder eine andere Unterfraktion der β-Globuline durch das Krankheitsgeschehen an der Niere selbst zur Erniedrigung veranlaßt wird, oder ob die Veränderung des Gesamtbildes und somit auch die der β-Globuline — wie WEISE glaubt — vornehmlich durch die auslösenden Herde bedingt ist, kann hier ebenfalls nicht eindeutig beantwortet werden. Die Seltenheit der Beobachtung spricht jedoch für die Nierenveränderung als Ursache.

Nach Moench sind Eiweiß- und Lipoidstoffwechsel auf irgendeine, heute noch nicht genau bekannte Art und Weise in der Niere verknüpft, und es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Blutlipoidspiegel, Eiweißkonsum und Lipoidablagerung im Nierenparenchym. Hieraus ließe sich eine Erklärung ableiten, daß nämlich normale β-Globuline in den entzündeten Nieren zerstört werden.

Die Niere steht mit ihrem Ruheumsatz an der Spitze aller Organe und Gewebe des menschlichen Körpers; bei Entzündungen, also bei der in Rede stehenden Glomerulonephritis, wird dieser Stoffwechsel noch intensiviert. Dadurch wird auch der Einfluß auf die Serumproteine größer, der seine Begründung in der von Kühnau beschriebenen vollständigen Enzymgarnitur für den Eiweiß- und Fettumsatz findet. Bei der entzündlichen Veränderung der Nierenfunktion könnte sie eine Verschiebung bei den Serumproteinfraktionen im Sinne einer β-Globulinerniedrigung hervorrufen, wobei es sich vermutlich um Lipoproteide handeln wird, deren Spiegel sich wie bei der Nephrose charakteristisch verändert. Dafür spräche auch bei der wechselseitigen Beziehung der Organ- und Plasmaproteine die von Pütter beschriebene erhebliche Verminderung des salzlöslichen, sich wie β-Globulin verhaltenden Organproteins in den Masugi-Nieren.

Neben dem Umbau der normal gebildeten β-Globuline käme auch ihre primär verringerte Produktion als Ursache in Frage. Diese Theorie hat freilich angesichts der allgemein erhöhten Eiweißneubildungsrate bei Nierenerkrankungen wenig Wahrscheinlichkeit.

Die Vermutung, daß die Schädigung der Glomerulumfunktion und somit die Proteinurie im Anfangsstadium der Nephritis die Ursache für die Erniedrigung der β-Globuline darstellt, besitzt die größteWahrscheinlichkeit. Die meisten Autoren stimmen in der Ansicht überein, daß die pathologisch vermehrten Harnproteine zum überwiegenden Teil aus dem Serum kommen und auf einer Durchlässigkeitsvermehrung der Glomerula beruhen. Es wäre möglich, daß eine selektive β-Globulinausscheidung hinzukäme, die das Absinken dieser Fraktion im Serum erklären würde.

Zur Beantwortung der Frage, ob die β-Globuline vermehrt durch die erkrankten Glomerula in den Harn abgegeben werden, ist die Urinelektrophorese von großer Bedeutung. Nach dem von Jahnke angegebenen Faktor kann man die Harn- und Serumfraktion zahlenmäßig in Beziehung bringen:

$$R = \frac{\text{Harnproteine in Rel.-\%}}{\text{Serumproteine in Rel.-\%}}$$

Die Ausscheidungsgröße einer Fraktion ist danach um so höher, je weiter der Wert dieses Faktors über 1 liegt. Siegfried hat diesen Faktor für die β-Fraktion bei der Nephritis bestimmt, der im akuten Stadium mit R = 1,96 den größten aller Fraktionen darstellt und besagt, daß die β-Globuline nahezu verdoppelt gegenüber dem Serum im Harn erscheinen Die Albumine sind mit R = 1,07 recht gering, während die α-Globulin-

fraktion mit R = 1,03 annähernd gleich hoch wie im Serum gefunden wird. Die γ-Globuline sind mit R = 1,71 wie die β-Globuline stärker im Urin vertreten. Dieser Status hält sich bei den Untersuchungen SIEGFRIEDS nicht lange. Die β-Fraktion sinkt allmählich zu den Serumwerten ab. Bei der chronischen Nephritis halten sich die α- und die β-Globuline mit R = 1,29 bzw. R = 1,13 im Urin und Serum ungefähr das Gleichgewicht. Daneben steigen die Werte für das Albumin auf R = 1,37 und für die γ-Globuline auf R = 1,79 an.

Die Tatsache, daß die β-Globuline im akuten Stadium die höchste Konzentration im Urin aufweisen und dann wieder absinken, ließe sich mit ihren Serumbefunden gut in Einklang bringen; sie könnte für ihre Verminderung eine Erklärung darstellen, wenn diese Urinbefunde an einem genügend großen Krankengut erhoben worden wären. Da dieses aber nicht der Fall war, muß man diese Feststellung mit Vorbehalt hinnehmen und weitere genaue Untersuchungen der Serum- und Urinproteine unter besonderer Berücksichtigung der Lipoidproteide abwarten.

Nach SIEGFRIED würde die Fraktionierung der Uroproteide in der differentialdiagnostischen Überlegung Nephritis-Nephrose entsprechend dem Serumbefund bedeutungsvoll sein, besonders dann, wenn die akute Form in die chronische übergeht oder wenn ein nephrotischer Einschlag auftritt.

Wie SIEGFRIED stellt auch HÄRTER die Globulinurie bei der akuten Nephritis in den Vordergrund. Das mehr oder weniger charakteristische Uroproteinbild soll sich erst nach wenigen Tagen einstellen.

Im Gegensatz zu SIEGFRIED und HÄRTER stellten HARTMANN und LASCH bei der gleichen Erkrankung eine reine Albuminurie fest. BLACKMAN und Mitarbeiter sind wie HÄRTER und LAGRUE der Ansicht, daß aus der Größe des Globulinanteiles im Harneiweiß die Schwere und Verlaufsart einer entzündlichen Nierenschädigung bestimmt werden kann, ohne das stärkere Hervortreten der β-Globuline zu erwähnen. Könnte man diese allgemeine Feststellung auf die β-Globuline gesondert beziehen, würde sie sich gut in die bei der Serumelektrophorese beobachteten Verhältnisse einfügen, denn die β-Fraktion war dann am niedrigsten, wenn die Symptome der Krankheit am ausgeprägtesten waren.

Die elektrophoretischen Untersuchungen der Urinproteine haben also bei den verschiedenen Nierenkrankheiten noch nicht zu klaren Ergebnissen geführt. Da die Diskussion, ob es möglich ist, „Zuordnungen bestimmter elektrophoretisch ermittelter Harneiweißkonstellationstypen zu einzelnen Nierenkrankheiten aufzustellen" (STEGER) oder quantitative Beziehungen zwischen den Fraktionen im Urin und im Serum herzustellen (SANDKÜHLER; HARTMANN u. SCHULTZE) oder ob überhaupt die Uroproteine unabhängig von denen des Serums auftreten (RIVA, SCHMIDT, WUNDERLY) im vollen Gange ist, können auch hier nur Vermutungen geäußert werden.

Würde die selektive Ausscheidung der β-Globuline durch das entzündete Glomerulum bestätigt, wäre die Diskrepanz der Durchlässigkeit für eine grobdisperse Phase der Serumproteine, wie sie die β-Globuline darstellen, gegenüber der geringen Ausscheidung der Albumine (SIEGFRIED) als feindisperse Phase festzustellen. Allerdings könnte dafür die von JAHNKE u. SCHOLTAN beobachtete proteolytische Spaltung der Blutglobuline bei der Nierenpassage als Erklärung angeführt werden, bei der die charakteristische Beweglichkeit erhalten bleiben soll.

Zu den vorausgehenden Überlegungen über die Besonderheiten der β-Fraktion muß schließlich bemerkt werden, daß sich alle genannten Punkte zunächst auf das Erwachsenenalter beziehen, die Erniedrigung aber im Kindesalter beobachtet wurde.

Nach PLÜCKTHUN, der die Bedeutung der Elektrophorese für die Pädiatrie beschrieb, weichen die Eiweißdiagramme bei den Nierenkrankheiten im Kindesalter nicht von denen im Erwachsenenalter ab, d. h. das Nephritisbild wird ebenso beim Kind wie beim Erwachsenen dem der akuten Entzündung gleichgesetzt, da vollreife Formen vorliegen. Wie erwähnt, weist die β-Globulinfraktion dabei keine charakteristischen Veränderungen auf (WUHRMANN u. WUNDERLY; RIVA).

Nach ERDMANN tritt die vollreife Form der Nephritis ungefähr nach dem 3. Lebensjahr in Erscheinung, denn der Säugling und das Kleinkind sind offenbar noch nicht in diesem Maße zu einer „nephritischen" Reaktion auf die Streptokokkeninfektion in der Lage. Da die Altersverteilungskurve der untersuchten Fälle ihren Gipfel bei 7 Jahren (19 Fälle) hatte, und ihre Häufigkeit bis zum 14. Lebensjahr (5 Fälle) und 2. Lebensjahr (4 Fälle) stetig abfällt, und da ferner das Krankheitsbild der jüngsten Kinder nicht von dem der älteren abwich, können die vorgenommenen elektrophoretischen Eiweißuntersuchungen als solche von reifen Nephritisformen angesehen werden, und die Literatur des Erwachsenenalters darf auch hier diskutiert werden.

Durch die vorgelegten Untersuchungen tritt die bisher wenig beachtete Eiweißfraktion der β-Globuline mehr in den Blickpunkt des Interesses. Wie bereits angedeutet, könnte nämlich ihre bis jetzt nicht beschriebene *Erniedrigung als charakteristisches Merkmal der Nephritis* zu einer Sonderstellung unter den eingangs erwähnten Konstellationstypen führen. Gleichzeitig würden diese Eiweißkörper in der Differentialdiagnose Nephritis-Nephrose und ihren Übergangsformen sowie in der Beurteilung des Schweregrades der Krankheit Bedeutung erlangen.

Zusammenfassung

Nach Darstellung der Bedeutung der Elektrophorese für die Nierenkrankheiten wird das der Arbeit zugrunde liegende Krankengut beschrieben. Es setzt sich aus 125 Kindern mit akuter Glomerulonephritis

zusammen, bei denen über 20 Krankheitswochen hinweg 312 elektrophoretische Serumeiweißbestimmungen vorgenommen wurden.

Die gewonnenen Elphorgramme wurden nach Krankheitswochen geordnet und aus der Angabe der Prozentzahlen die Mittelwerte der einzelnen Eiweißfraktionen bestimmt.

Um das Ausmaß der Abweichungen der bei diesen pathologischen Diagrammen gefundenen Mittelwerten von den Normalwerten zu bestimmen, wurde die „statistische Berechnung zur Prüfung von Unterschieden zwischen zwei Mittelwerten verschiedener Messungsreihen" (nach HOSEMANN) durchgeführt. Hierbei konnte unter Berücksichtigung der t-Verteilung festgestellt werden, daß der Unterschied zwischen den meisten ermittelten Elphor-Werten in den einzelnen Krankheitswochen und denjenigen der Norm signifikant ist. Es ergab sich als auffälligste Besonderheit eine bisher nicht beobachtete Erniedrigung der β-Globuline, deren Spiegel in den ersten 4 Krankheitswochen eine statistisch gesicherte Verminderung gegenüber der Norm aufweist. Die übrigen Fraktionen verhalten sich so wie bei den sonstigen entzündlichen Krankheiten.

Nach Darlegung der Zusammensetzung und Bedeutung der β-Globuline werden die ursächlichen Möglichkeiten ihrer Erniedrigung bei der akuten, hämorrhagischen Glomerulonephritis im Kindesalter diskutiert.

Literatur

ANTWEILER, H. J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.

— Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

ARMSTRONG, S. H., M. E. J. BUDKA u. G. G. MORRISON: Das Eiweißspektrum und seine klinische Bedeutung. Klinik der Gegenwart, Bd. 1, S. 603. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955.

BENNHOLD, H., H. OTT and E. ROTH: J. Amer. chem. Soc. **69**, 916 (1947).

BERGSTERMANN, H.: Ärztl. Forsch. **8**, 377 (1954); Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7**, 1 (1956); zit. n. F. WUHRMANN u. CH. WUNDERLY.

BLACKMAN, S. S., W. E. GODWIN and M. V. BUELL: zit. n. H. J. ANTWEILER: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

COHN, E. J. Chemische, physiologische, immunologische Eigenschaften und der klinische Gebrauch der Blutplasmabestandteile. Experimantia (Basel) **3**, 125 (1947).

CORDA, R.: Ist. di Clin. Pediatr. ‚Univ. Cagliari. Ann. ital. Pediat. **7**, 495—510 (1954); zit. n. Zbl. ges. Kinderheilk. **54**, 85 (1955).

ERDMANN, G.: Wissenschaftl. Z. Univ. Rostock, Math. Nat. R. **5**, 159—237 (1900).

GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 1 (1952).

— — u. M. KNEDEL: Dtsch. med. Wschr. **76**, 333 (1951).

HÄRTER, G.: Med. Dissertation, Heidelberg 1952; zit. n. W. SIEGFRIED.

HARTMANN, F., u. G. SCHULTZE: Klin. Wschr. **30**, 688 (1952).

— — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **58**, 300 (1952).

HOSEMANN, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Stuttgart: Thieme 1949.

Jahnke, K., u. W. Scholtan: Dtsch. Arch. klin. Med. **200**, 821 (1953).
Jayle, M. F.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 1425 (1956).
Knedel, M.: Arzneimittel-Forsch. **2**, 182 (1952).
Kühnau, J.: zit. n. A. Moench.
Lagrue, G.: Rev. Prat. **1956**, 483—491 (aus Zbl. ges. Kinderheilk. **58**, 315 (1956/57)).
Lasch, F.: Schweiz. med. Wschr. **7**, 153 (1953).
Leiber, B.: zit. n. G. Erdmann.
Letterer, E., u. G. Schneider: Plasma (Milano) **1**, 263 (1953); zit. n. F. Wuhrmann u. Ch. Wunderly).
Moench, A.: Untersuchungen zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese d. Lipoidnephrose. Habilitationsschrift Freiburg 1957.
Pütter, K.: Dissertation Freiburg 1954.
Pluckthun, H.: Kinderärztl. Prax. **21**, 407 (1953).
Riva, G.: Das Serumeiweißbild. Bern: Huber 1957.
Sandkühler, St.: Dtsch. med. Wschr. **76**, 462 (1951).
Scheurlen, P.: Z. klin. Med. **152**, 500 (1955); zit. n. F. Wuhrmann u. Ch. Wunderly.
Schmidt, H. W.: Klin. Wschr. **31**, 985 (1953).
Schultze, H. E.: II. Coll. Brügge 1954, 83; zit. n. F. Wuhrmann u. Ch. Wunderly.
Siegfried, W.: Über d. Bedeutg. vergl. elektroph. Untersuchungen der Serum- u. Harneiweißkörper b. Nierenerkrankungen. Dissertation Heidelberg 1956.
Steger, J.: Münch. med. Wschr. **96**, 747 (1954).
Weise, H.: Serumlabilitätsproben u. elektroph. Untersuchungen b. entzündl. u. degen. Nierenleiden. Diss. o. O. 1955 U 55 312.
Wuhrmann, F.: Les γ-Globulines et la Medicine des Enfants. Centre int. de l'Enfance. Paris: 1955.
— u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3. Aufl. Basel-Stuttgart: Schwabe 1957.

Dr. W. Prinz, München, Lindwurmstraße 4,
Universitäts-Kinderklinik

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Patienten waren ein oder beide Mm. triceps surae mehr oder weniger stark gelähmt. Die Befunde wurden verglichen mit den Reflexen von fünf normalen Versuchspersonen. Schließlich wurden noch acht jugendliche Patienten untersucht, bei denen infolge Myodystrophie die Eigenreflexe abgeschwächt oder aufgehoben waren.

Der Eigenreflex des M. triceps surae wurde mechanisch und elektrisch erzeugt. Der mechanische Eigenreflex (Sehnen-, Tendon- oder T-Reflex) wurde mit einem Hammer ausgelöst, der nach Lösen eines Elektromagneten durch eine verstellbare Federspannung in reproduzierbarer Stärke auf die Achillessehne schlug (Dipl.-Ing. Dr. MACHER, München). 30—50 msec nach diesem Hammerschlag kommt im Muskel ein Aktionspotential zur Ableitung. Es ist ein Reflexpotential und wird im Folgenden entsprechend dem T-Reflex als T-Potential bezeichnet.

Der elektrisch ausgelöste Reflex von Motoneuronen des Triceps surae wurde durch Reizung des N. tibialis in der Kniekehle mit einzelnen Rechteckreizen erzeugt (Reizgerät Dr. J. F. TÖNNIES, Freiburg). Bei dieser Reiztechnik kann man aber zwei Aktionspotentiale aus dem Muskel ableiten. Einmal werden die motorischen Fasern des Nerven gereizt, was eine Muskelzuckung mit entsprechendem Aktionspotential zur Folge hat. Man nennt sie seit alters in der Physiologie „indirekte Muskelzukkung", im Gegensatz zur direkten, die bei Reizung der Muskelzellen selbst entsteht. Das Muskelaktionspotential, das diese Zuckung begleitet bzw. ihr kurz vorausgeht, nennen wir im Folgenden „*M*-Potential". Es erscheint 10—12 msec nach dem Reiz. Seine größte Höhe bei supramaximaler Reizstärke ist ein gutes Maß für die überhaupt noch mögliche Muskelaktivierung bei einer Einzelzuckung. Die maximale Größe dieses Massenpotentials ist proportional der Anzahl der aktivierten Muskelzellen. Es geht parallel mit der Abnahme und der Wiederzunahme der willkürlichen Muskelkraft bei bzw. nach Poliomyelitis. Man kann seine Höhe in mV bei definierter Ableitetechnik (s. unten) als ungefähres Maß für Lähmung und Rekonvalescenz bewerten (HODES 1949).

Außer den motorischen Fasern des N. tib. werden bei der hier beschriebenen Technik auch die motosensiblen Fasern dieses Nerven gereizt, die von den Muskelspindeln kommen. Ihre Erregung bedingt eine reflektorische Aktivierung von Motoneuronen des Triceps surae, was natürlich wieder eine Zuckung des Muskels zur Folge hat. Wir nennen diesen elektrisch ausgelösten Reflex nach seinem ersten Beschreiber HOFFMANN (1922) *H*-Reflex und das ihn begleitende Aktionspotential *H*-Potential. Das *H*-Potential erscheint natürlich mit einer größeren Latenz als das *M*-Potential nach dem Reiz; sie beträgt 32—36 msec bei unseren Versuchspersonen.

Für die Ableitung der genannten Aktionspotentiale haben sich besonders PAILLARD (1955) sowie HUGON (1960) um eine Standardisierung bemüht. Wir haben uns im wesentlichen an die Angaben dieser Autoren gehalten. Bei der bevorzugten monopolaren Ableitung wurde die differente Ableitelektrode in den M. soleus eingestochen und die indifferente am Fuß befestigt. In einigen Fällen haben wir auch mit bipolaren Hautelektroden über dem Gastrocnemius abgeleitet. Das so abgeleitete Aktionspotential wurde über Verstärker (Zeitkonstante t = 0,03 Frequenzbeschneidung ab 10 kHz) auf dem Schirm eines Kathodenstrahloscillographen sichtbar gemacht und auf Photopapier registriert (DISA-Elektromyograph).

Ergebnisse

I. Vergleich von M-, H- und T-Potential

Zunächst sollen die drei eben beschriebenen Potentiale *T*, *H* und *M* bei Gesunden, Poliomyelitiskranken und Patienten mit Erbscher Muskeldystrophie miteinander verglichen werden. In der Abb. 1 haben wir

Maximalhöhen dieser Aktionspotentiale des M. triceps surae aufgetragen. Abb. 1a gibt die Relationen der drei Potentialhöhen bei gesunden Versuchspersonen wieder. Die Größe der *H*- und *T*-Potentiale schwankt beträchtlich. Die Abbildung gibt aber trotzdem einen repräsentativen Wert wieder. Vor allem die Größe des *H*-Potentials ist bei der weitaus überwiegenden Zahl gesunder Versuchspersonen mehr als 50% vom Maximum

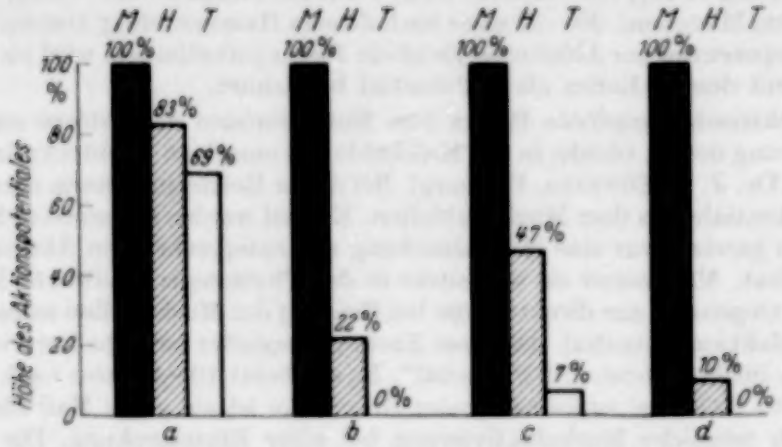


Abb. 1a—d. Maximale Höhe des Summen-Aktionspotentiales des M. triceps surae bei Reizung der motorischen Fasern des N. tib.: indirekte Muskelzuckung — *M*-Potential. Bei Reizung der motosensiblen Fasern desselben Nerven: elektrisch ausgelöste Reflexzuckung — *H*-Potential. Bei Hammerschlag auf die Achillessehne: mechanisch ausgelöste Reflexzuckung — *T*-Potential. a Normale Versuchsperson: größtes *H*-Potential meist mehr als 50% vom Maximum des *M*-Potentials, größtes *T*-Potential nur wenig kleiner. b Patient 7 Monate nach einer akuten Poliomyelitis. Im Verhältnis zum *M*-Potential sind *H*- und *T*-Reflex etwa in gleichem Ausmaß stark verkleinert. c Patient mit leichter Form von progressiver Muskeldystrophie. *H*-Reflex noch an der unteren Grenze der Norm. *T*-Reflex schon deutlich vermindert. d Patient mit schwerer Form von progressiver Muskeldystrophie. Im Verhältnis zur Muskelzuckung sind *H*- und *T*-Reflex etwa in gleichem Ausmaß stark verkleinert

des *M*-Potentials. Abb. 1b zeigt die Verhältnisse bei Poliomyelitiskranken. In 11 Fällen dieser Gruppe fehlte der mechanisch ausgelöste Sehnenreflex völlig. Bei ihnen war — wie in dieser Abbildung — der elektrisch ausgelöste *H*-Reflex ebenfalls deutlich vermindert. Er betrug weniger als 25% vom Maximalwert der *M*-Zacke. *H*- und *T*-Reflex sind also im allgemeinen bei der Poliomyelitis in gleicher Weise vermindert. Fast immer besteht aber schon mechanisch eine Areflexie, wenn sich elektrisch noch ein wenn auch sehr kleiner Reflex auslösen läßt. Nur in einem Fall konnte noch im Verhältnis zur *M*-Zacke ein annähernd normaler *H*-Reflex ausgelöst werden. Das *H*-Potential betrug dabei 65% vom Maximalwert der *M*-Zacke und doch war der *T*-Reflex völlig erloschen. Es soll hier darauf hingewiesen werden, daß für unsere Fragestellung die Reflexe lediglich in ihrem Verhältnis zur Muskelzuckung interessieren. Absolute Höhen bei verschiedenen Patienten sind wegen der wechselnden Reiz- und Ableitbedingungen nur schwer vergleichbar. Alle Werte sind deshalb in Prozent vom Maximum des *M*-Potentials aufgetragen.

Abb. 1c und d gibt das Reflexverhalten bei Patienten mit Erbscher Muskeldystrophie wieder. Hier ist das Bild nicht so einheitlich. Manchmal

ist, wie in Abb. 1c, der *T*-Reflex deutlich vermindert bei praktisch normalem *H*-Reflex. Dieses Verhalten fanden wir in drei von acht Fällen. Bei den übrigen fünf Patienten war die Erkrankung weiter fortgeschritten und sowohl das *H*- als auch das *T*-Potential stark vermindert (Abb. 1d). Der *T*-Reflex erlischt dabei immer eher als der *H*-Reflex.

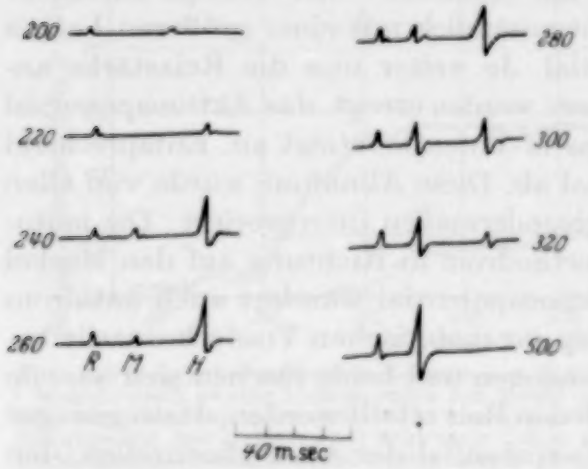


Abb. 2

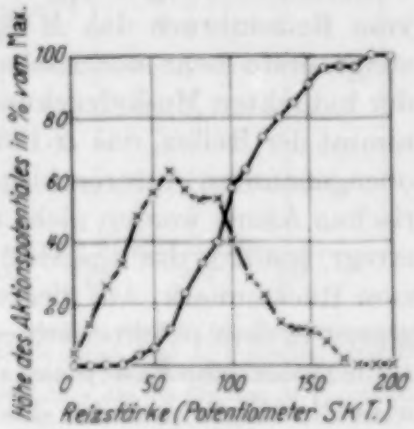


Abb. 3

Abb. 2. Summen-Aktionspotentiale abgeleitet aus dem M. triceps surae bei Reizung des N. tib. in der Kniekehle bei einer gesunden Versuchsperson. Bei niedrigen Reizstärken (Zahlen bedeuten Skalenteile des Potentiometers) wurden zunächst nur die motosensiblen Fasern des Nerven erregt, dadurch 35 msec nach dem Reiz (*R*) reflektorische Zuckung des Muskels (*H*), die zunächst mit zunehmender Reizstärke ansteigt. Bei größeren Reizintensitäten werden auch motorische Fasern des N. tib. erregt, dadurch 12 msec nach dem Reiz indirekte Muskelzuckung (*M*). Je mehr das *M*-Potential bis zu seinem Maximum bei der Reizstärke 500 Potentiometer-Skalenteile ansteigt, desto weiter nimmt das *H*-Potential wieder ab

Abb. 3. Größe von *M*- (○—○) und *H*-Potential (×—×) des Triceps surae in Abhängigkeit von der Reizstärke in Potentiometer-Skalenteilen bei Reizung des N. tib. in der Kniekehle bei einer gesunden Versuchsperson. Das *M*-Potential (indirekte Muskelzuckung durch Reizung der motorischen Fasern) nimmt bei steigender Reizintensität kontinuierlich bis zum Maximum zu. Die Schwelle für das *H*-Potential (Reflexzuckung durch Reizung der motosensiblen Fasern) liegt deutlich tiefer als die für das *M*-Potential. Das *H*-Potential steigt bis zu einem Maximum an, um dann, wenn das *M*-Potential etwa 10% seines Maximalwertes erreicht hat, scharf abzufallen

II. M- und H-Potential bei verschiedenen Reizstärken

a) Gesunde Versuchspersonen. Hoffmann u. Keller (1928) haben an gesunden Versuchspersonen die Höhe von *M*- und *H*-Potential bei ansteigender Reizstärke ermittelt Sommer (1941), Hoffmann (1947). Schenck (1951), Paillard (1955) und Hugon (1960) haben die Methode standardisiert, die Größe der *M*- und *H*-Potentiale bei ansteigender Reizstärke in zwei Kurven aufgezeichnet und eine Deutung der Befunde gegeben. Wir haben bei unseren gesunden Versuchspersonen die gleichen *M*-/*H*-Kurven bekommen wie die genannten Autoren. Ein solcher Befund soll an Hand der Abb. 2 erklärt werden. Bei Reizung des N. tibialis mit geringen Reizstärken werden zunächst nur die Nervenfasern mit niedriger Reizschwelle, d. h. die motosensiblen Axone erregt. Ihre Erregung bewirkt eine reflektorische Entladung der motorischen Vorderhornzellen, den

H-Reflex. Wir steigerten die Reizstärke jeweils um 20 Teilstriche unseres Potentiometers. Das Aktionspotential wird größer, weil jetzt mehr sensible Fasern gereizt und damit mehr motorische Einheiten reflektorisch zur Entladung gebracht werden. Von einer bestimmten Reizstärke an werden jedoch nicht nur sensible Fasern erregt, sondern auch die höherschwelligen motorischen Axone, die „indirekt" den Triceps surae zur Kontraktion bringen. Es erscheint zusätzlich mit einer größeren Latenz vom Reizeinbruch das *M*-Potential. Je weiter nun die Reizstärke ansteigt, desto mehr motorische Fasern werden erregt, das Aktionspotential der indirekten Muskelzuckung, das *M*-Potential steigt an. Entsprechend nimmt der Reflex, das *H*-Potential ab. Diese Abnahme wurde von allen obengenannten Autoren bisher folgendermaßen interpretiert: Die motorischen Axone werden nicht nur orthodrom in Richtung auf den Muskel erregt, sondern das ausgelöste Aktionspotential wandert auch antidrom zum Rückenmark. Auf diesem Weg zur motorischen Vorderhornzelle begegnet es dem reflektorisch entstandenen und beide löschen sich aus. Je mehr motorische Fasern also durch den Reiz erfaßt werden, desto geringer wird die Möglichkeit für das Reflexpotential der Vorderhornzellen, den Muskel über die motorischen Axone zu erreichen (Hoffmann 1934).

In Abb. 3 ist nun die Höhe der beiden Aktionspotentiale *M* und *H* einer gesunden Versuchsperson bei ansteigender Reizstärke wiedergegeben. Wieder ist auf der Ordinate die Höhe in Prozent vom Maximalwert des *M*-Potentials aufgezeichnet. Auf der Abszisse ist die Reizstärke in Skalenteilen unseres Potentiometers abgetragen. Zwar schwanken die Einzelheiten auch dieser Kurven in ihren Relationen zueinander etwas bei verschiedenen gesunden Versuchspersonen. Die wichtigsten Grundeigenschaften sind aber von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen immer die gleichen: Das *H*-Potential erscheint bei geringen Reizstärken zunächst allein, bei höheren Reizintensitäten kommt eine indirekte Muskelzuckung hinzu, während der *H*-Reflex abnimmt. Der Kulminationspunkt der *H*-Kurve ist normalerweise ziemlich scharf und entspricht einem Punkt auf der *M*-Kurve, der immer unter 20%, meist unter 10% des Maximums des *M*-Potentials liegt.

b) Patienten nach Poliomyelitis. Abb. 4 ist die Kurve eines Patienten 8 Monate nach einer akuten Poliomyelitis mit schwerem Befall des rechten Triceps surae. Die *H*-Kurve ist deutlich nach rechts verschoben, sie beginnt später als die *M*-Kurve, sie hat ein breites Plateau und die endgültige Hemmung erfolgt erst bei 55% vom Maximalwert der *M*-Kurve. Von den 14 untersuchten Triceps-Eigenreflexen nach Poliomyelitis fanden wir elfmal einen solchen Verlauf der *H*-Kurve. Die *M*-Kurve zeigt in diesem Beispiel wie in noch acht anderen Fällen unserer Untersuchungsreihe deutliche Stufen. Abb. 5 zeigt die Aktionspotentialkurven beider Mm. triceps surae bei Reizung des N. tib. rechts (unten) und links (oben).

Der rechte Triceps war klinisch praktisch nicht gelähmt. Der linke Triceps war dagegen stark paretisch. Wir haben entsprechend hier den Vergleich einer normalen und einer für die Poliomyelitis typischen *M*-/*H*-Kurve an demselben Patienten.

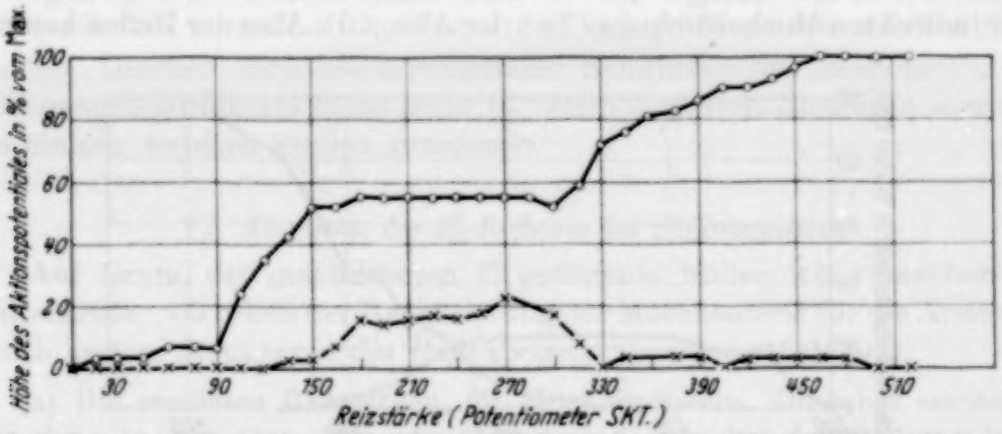


Abb. 4. Versuchsbedingungen, Koordinaten und Symbole wie in Abb. 3. 16jährige Patientin 7 Monate nach akuter Poliomyelitis mit Befall des Triceps surae. Das *M*-Potential erreicht bei steigender Reizintensität nicht kontinuierlich, sondern in Stufen sein Maximum. Die Schwelle für das *H*-Potential liegt nicht tiefer, sondern höher als die für das *M*-Potential. Bei steigender Reizintensität erreicht das *H*-Potential nicht eine Spitze, sondern ein Plateau und nimmt erst wieder ab, wenn das *M*-Potential fast 60 % seines Maximums erreicht hat

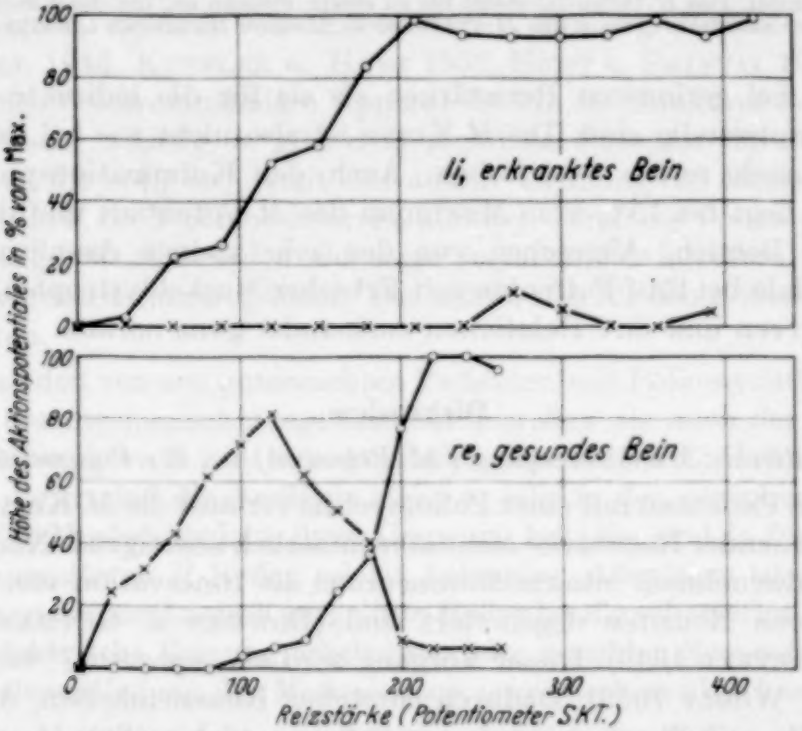


Abb. 5. Versuchsbedingungen, Koordinaten und Symbole wie in Abb. 3 u. 4. 18jähriger Patient 6 Monate nach akuter Poliomyelitis mit starkem Befall des linken Triceps surae. Rechter Triceps nicht betroffen. Linkes Bein mit Tricepsparese: Schwelle für *H*-Potential höher als für *M*-Potential. Rechtes Bein mit gesundem Triceps: Schwelle für *H*-Potential tiefer als für *M*-Potential

c) Patienten mit Erbscher Muskeldystrophie. Zum Vergleich mit diesen Areflexien nach Poliomyelitis haben wir einige Patienten mit A- oder

Hyporeflexie bei Erbscher Muskeldystrophie untersucht. Bei dieser Erkrankung ist die Areflexie wohl sicher nicht zentralnervösen Ursprungs (Erb 1891). Die *H*-Kurve und ihre Beziehung zur *M*-Kurve zeigt ein ganz anderes Bild (Abb. 6). Der *H*-Reflex ist zwar klein im Verhältnis zur indirekten Muskelzuckung (Typ der Abb. 1 d). Aber der Reflex kommt

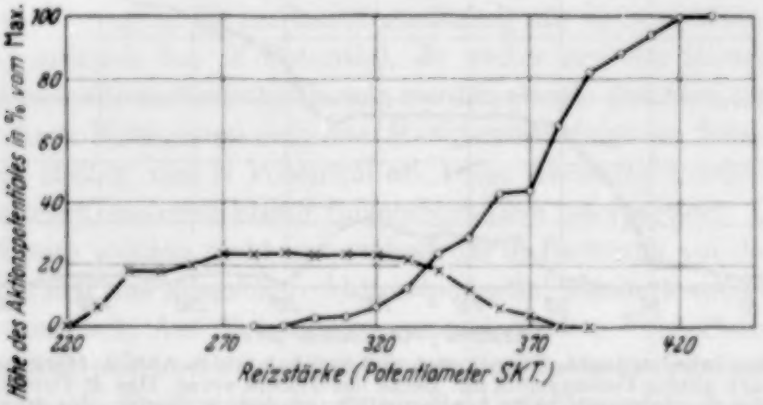


Abb. 6. Versuchsbedingungen, Koordinaten und Symbole wie in Abb. 3, 4 u. 5. 15jähriger Patient mit progressiver Muskeldystrophie. *M*-Potential steigt mit wachsender Reizstärke kontinuierlich zum Maximum an. Die Schwelle für das *H*-Potential liegt niedriger als die für das *M*-Potential. Das *H*-Potential steigt bis zu einem Plateau an, um dann kontinuierlich wieder abzufallen, wenn das *M*-Potential 20% seines Maximums erreicht hat

eindeutig bei geringeren Reizstärken als sie für die indirekte Muskelzuckung notwendig sind. Die *H*-Kurve ist also nicht wie bei der Poliomyelitis nach rechts verschoben. Auch der Kulminationspunkt der *H*-Kurve liegt bei 15% vom Maximum des *M*-Potentials und damit im normalen Bereich. Abgesehen von den sehr kleinen Amplituden der *H*-Potentiale bei fünf Patienten mit Erbscher Muskeldystrophie sind die *M*-/*H*-Kurven und ihre Relationen zueinander ganz normal.

Diskussion

I. Indirekte Muskelerregung (M-Potential) bei der Poliomyelitis

Bei den Patienten mit einer Poliomyelitis verläuft die *M*-Kurve häufig mit zunehmender Reizstärke nicht kontinuierlich ansteigend. Nach Poliomyelitis übernehmen intakte Motoneurone die Innervation von Muskelzellen, deren Neuriten degeneriert sind (Bowden u. Gutmann 1944, van Harreveld 1945). Dieser Vorgang wird als „sprouting" bezeichnet (Coers u. Woolf 1959). Dadurch entstehen Rieseneinheiten, d. h. eine Nervenzelle mit ihrem Axon innerviert eine viel größere Anzahl von Muskelzellen als beim Gesunden. Die Potentiale einzelner motorischer Einheiten, wie man sie elektromyographisch erfaßt, werden groß, breit und polyphasisch (Buchthal u. Höncke 1944, Buchthal u. Pinelli 1953). Manchmal besteht ein ganzer Muskel nach einer Poliomyelitis nur noch aus einigen wenigen solcher Rieseneinheiten. Das *M*-Potential ist

nun das Summenpotential vieler Aktionspotentiale solcher motorischer Einheiten. Bei Steigerung der Reizstärke werden immer mehr motorische Einheiten in die elektrische und mechanische Antwort mit einbezogen. Der Zuwachs des aus dem Muskel abgeleiteten *M*-Potentials ist größer als normal, entsprechend den viel größeren motorischen Einheiten. Deshalb wird bei ansteigender Reizstärke das *M*-Potential in einem solchen Muskel nicht mehr in vielen kleinsten Sprüngen sondern in einigen wenigen großen zunehmen.

II. Abnahme des H-Reflexes bei Poliomyelitis

Auf Grund der geschilderten Experimente wollen wir versuchen zu entscheiden, ob neben der Rarefizierung der Motoneurone für die Areflexie noch andere Strukturen des Reflexbogens verantwortlich sind.

a) Die sensiblen Receptoren, die Muskelspindeln. Zunächst erscheint es abwegig, den Grund für die Reflexminderung bei der Poliomyelitis, einer zentralnervösen Erkrankung, in den Muskelspindeln zu suchen. Aber diese Receptoren besitzen eine eigene Binnenmuskulatur (zus. Lit. s. bei Granit 1955). Diese sog. intrafusalen Muskelfasern werden von einem eigenen System von Motoneuronen, den sog. Fusimotoneuronen (Leksell 1945, Kuffler u. Hunt 1952, Hunt u. Paintal 1959) innerviert. Dieser neuromuskuläre Apparat ist für die Funktion der Muskelspindeln sehr wichtig, er gibt dem sensiblen Receptor die innere Vorspannung, die nötig ist, damit eine äußere Dehnung des Muskels zur Erregung führt. Die Fusimotoneurone könnten durch die Poliomyelitis nun durchaus geschädigt werden oder sogar ausfallen. Die intrafusalen Muskelfasern würden dann atrophieren. Das müßte sich für den Reflex ungünstig auswirken.

Bei all den von uns untersuchten Patienten mit Poliomyelitis war aber sowohl der mechanisch ausgelöste Sehnenreflex als auch der elektrisch durch Reizung des N. tib. erzeugte Reflex vermindert. Ein solcher Befund spricht dafür, daß die Areflexie nicht so sehr in den peripheren Receptoren, den Muskelspindeln, ihren Ursprung hat. Sie sind ja für den elektrisch ausgelösten *H*-Reflex relativ belanglos. Allerdings ist in unseren Versuchen der mechanisch ausgelöste Reflex häufig schon erloschen, wenn durch elektrische Reizung möglichst vieler sensibler Nervenfasern noch eine Reflexentladung der Motoneurone provoziert werden kann.

Zweimal sahen wir sogar, daß der mechanische Reflex völlig fehlte, während elektrisch noch ein sehr guter *H*-Reflex ausgelöst werden konnte. Die Dehnung des Muskels ist eben nicht in der Lage, alle Muskelspindeln so synchron zu erregen, wie das durch einen elektrischen Reiz möglich ist. Darüber hinaus ist es aber durchaus möglich, daß durch den Ausfall einzelner Fusimotoneurone mit anschließendem Tonusverlust oder gar

einer Atrophie von Spindelbinnenmuskeln die Bedingungen für die mechanische Auslösung des Reflexes besonders schlecht werden. Die bei den übrigen acht Patienten gefundene *H*-Reflexminderung und besonders die Verschiebung der *H*-Kurve zu höheren Reizstärken hin erklärt diese Möglichkeit jedoch nicht.

b) Der motosensible Nerv und das Spinalganglion. Bei der Poliomyelitis ist der elektrisch ausgelöste Reflex vermindert bzw. er tritt erst bei höheren Reizstärken auf. Dieser Befund könnte auch dadurch erklärt werden, daß durch eine Schädigung des motosensiblen Nerven seine Reizschwelle gehoben ist. Aber nach übereinstimmenden Befunden, die in der Literatur mitgeteilt sind, werden die Spinalganglien und das sensible Axon durch die Poliomyelitis nur ausnahmsweise einmal irreversibel geschädigt (Staemmler 1944, Brass u. Brückel 1949, Denst u. Neubuerger 1950, van Bogaert 1958). Die flüchtigen serösen oder lymphocytären Infiltrationen in den Spinalganglien wie übrigens auch im Cortex und den vegetativen Ganglien während der akuten Phase der Erkrankung führen im allgemeinen nicht zu dauerndem Funktionsausfall. Diese vielen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde machen es sehr unwahrscheinlich, daß die sensible Seite des Reflexbogens eine wichtige Ursache der A- oder Hyporeflexie bei der Poliomyelitis ist.

c) Das Motoneuron. Die Areflexie wird bekanntlich auf den Verlust an motorischen Vorderhornzellen durch die Erkrankung zurückgeführt. Diese Rarefizierung führt aber in gleichem Ausmaß zu einer Verminderung des *M*- und des *H*-Potentials. 3—4 Wochen nach Einsetzen der Lähmung kommt es, wenn wirklich Ganglienzellen zugrunde gehen, auch zur Degeneration der entsprechenden Neuriten (Waller 1850, Bodechtel u. Schrader 1953) und eine Reizung des N. tib. ergibt bei diesem Ausfall an motorischen Axonen gleichermaßen eine Verminderung der indirekten Muskelzuckung und der Reflexzuckung. Tatsächlich ist ja schon in mittelschweren Fällen von Poliomyelitis immer auch das *M*-Potential kleiner als normal (Hodes 1949). Diese Verkleinerung des *M*-Potentials soll hier aber nicht diskutiert werden. Sie kommt deshalb in unseren Kurven nicht zum Ausrduck, da seine Maximalhöhe jeweils als 100% aufgetragen ist. Viel stärker vermindert als das *M*-Potential ist das *H*-Potential, also der elektrische ausgelöste Reflex. Mit dem Ausfall von Motoneuronen allein kann man also die Areflexie nicht erklären.

Es wäre nun aber denkbar, daß solche Motoneurone bevorzugt ausfallen, die am phasischen Eigenreflex beteiligt sind, während andere Zellen, die vorwiegend willkür-motorische Akte besorgen und bei der indirekten Muskelreizung natürlich mit erfaßt werden können, verschont bleiben. Durch die Untersuchung von Hodes, Peacoock u. Bodian (1949) wissen wir, daß bei der Poliomyelitis bevorzugt die großen Nervenzellen der Vorderhörner zugrunde gehen. Andererseits haben die Befunde von Eccles, Eccles and Lundberg (1957) sowie von Granit, Henatsch and Steg (1956) wahrscheinlich gemacht, daß diese großen Zellen phasische

Erregungsmuster übermitteln, während die kleinen Motoneurone mehr die tonische Innervation unterhalten. Es ist aber unwahrscheinlich, daß im Eigenreflex nur die großen motorischen Vorderhornzellen entladen. In Tierexperimenten an Katzen konnten die kleinen Motoneurone sogar leichter reflektorisch erregt werden als die großen (HENATSCH u. SCHULTE 1958 a u. b). Vor allem aber die Verschiebung der *H*-Kurve nach rechts, also die Auslösung des Reflexes bei höheren Reizstärken, kann auch mit einem selektiven Ausfall von Ganglienzellen nur schwer erklärt werden.

Für eine andere Deutung der Befunde scheinen uns mehr Hinweise vorzuliegen. Bei all den von uns untersuchten Patienten waren noch Gastrocnemius-Motoneurone intakt, wie das noch vorhandene *M*-Potential bei Reizung des N. tib. eindeutig zeigt. Für die erregten Neuriten müssen als trophisches Zentrum die zugehörigen Vorderhornzellen noch vorhanden sein. Aber es ist möglich, daß die synaptischen Funktionen dieser Zellen während der akuten Erkrankung gelitten haben. Während der akuten Phase der Poliomyelitis war diese synaptische Funktion bei den meisten Zellen ja sogar ganz erloschen, der Triceps surae war bei unseren Patienten zunächst völlig gelähmt. Während der Restitutionsphase wird nur ein Teil der Synapsen wieder funktionstüchtig. Ein nicht zu starker Ausfall solcher synaptischen Verbindungen spielt für die Willküraktivierung solcher motorischen Vorderhornzellen keine große Rolle. Er wird durch einen vermehrten Innervationsaufwand ausgeglichen. Dieser vermehrte Innervationsaufwand kommt uns nicht einmal zum Bewußtsein, da die intakte sensible Kontrolle ganz automatisch soviel supraspinale Motoneuronenantriebe fordert und zuläßt, bis die im Zentralnervensystem aufgebaute Efferenzkopie der intendierten Bewegung durch die erfolgte Bewegung ausgelöscht ist (v. HOLST u. MITTELSTEDT 1950, v. HOLST 1955). Ganz anders ist das bei der reflektorischen Aktivierung der Motoneurone: Eine ganz bestimmte Anzahl von afferenten Nervenfasern von den Muskelspindeln mit wiederum einer bestimmten Anzahl von synaptischen Endigungen muß synchron erregt werden, damit im Muskel ein *H*-Potential bestimmter Höhe entsteht. Der Ausfall von Synapsen kann dadurch zumindest teilweise kompensiert werden, daß mehr afferente Nervenfasern gereizt werden. Das heißt aber, daß das Reflexpotential erst bei höheren Reizintensitäten erscheint. Genau das ist in unseren Versuchen der Fall. Der Reflex ist bei elektrischer Prüfung praktisch nie völlig erloschen auch dann nicht, wenn bei einem hochgradig atrophischen Muskel der mechanisch ausgelöste Reflex völlig fehlt. Aber dieser elektrische Reflex erscheint erst bei viel höheren Reizstärken. Auch dieser Reflex ist dann noch einmal im Verhältnis zu der noch möglichen indirekten Muskelzuckung deutlich vermindert. Unseres Erachtens zeigt dieser Befund mit großer Gewißheit, daß von den vorhandenen Motoneuronen (*M*-Zacke) nicht mehr ein so großer Prozentsatz wie beim Normalen reflektorisch aktiviert werden kann (*H*-Zacke). Bei intaktem

afferenten Reflexbogen kann das nur auf einer Störung innerhalb der synaptischen Struktur beruhen.

Über Einzelheiten dieser Synapsenschädigung durch die Poliomyelitis können unsere Versuche keine Auskunft geben. Speziell die Frage, ob diese Schädigung die präsynaptischen Endstrukturen der sensiblen Fasern oder die subsynaptische Membran der Vorderhornzelle betrifft, kann hier nicht sicher beantwortet werden.

Es verläuft dann also die Poliomyelitis an der Vorderhornzelle nicht nach Art einer Alles-oder-Nichts-Reaktion, die entweder zur Nekrose oder zur Restitutio ad integrum führt. Zwischen der nekrotischen und der gesunden Zelle liegen alle verschiedenen Grade der gestörten Funktion. Ihre Funktion aber ist es, Synapse für die konvergierenden Zuströme von der Peripherie (Reflexe) und von supraspinalen Quellen zu sein. Übrigens ist diese von uns postulierte bleibende Veränderung in den funktionellen Eigenschaften der Zelle nicht ganz ohne ein morphologisches Substrat. Bodian (1949) glaubt an vielen motorischen Vorderhornzellen, die die Poliomyelitis überlebt haben, noch monatelang Veränderungen zu sehen.

d) Der Muskel. Das letzte Glied im Reflexbogen ist das Erfolgsorgan, der Muskel. Die Atrophie des Muskels bedingt natürlich schon von sich aus eine Reflexabnahme. Sie erklärt aber, genau wie der Ausfall motorischer Vorderhornzellen, nicht die deutliche Diskrepanz zwischen der Verminderung der *M*-Zacke und der viel stärkeren Abnahme des *H*-Reflexes. Noch weniger macht diese Muskelatrophie die Notwendigkeit stark erhöhter Reizintensitäten zur elektrischen Auslösung des Reflexes verständlich.

III. Die antidrome Reflexhemmung bei Poliomyelitis

Eine zweite Besonderheit im Verlaufe der *M*-/*H*-Kurven bei der Poliomyelitis ist das lange Plateau und der späte Abfall der *H*-Potentialkurven. Erst wenn die Reizstärke so hoch ist, daß 60% aller motorischen Nervenfasern erregt werden, tritt durch antidrome Hemmung dieser Fasern die Hemmung des Reflexes deutlich hervor. Das Plateau in der *H*-Kurve entspricht einer Stufe in der *M*-Kurve, d. h., daß bei dieser Reizstärke sämtliche Motoneurone entweder reflektorisch angestoßen oder antidrom gehemmt werden. Eine nennenswerte Zahl unterschwellig aktivierter Motoneurone („subliminal fringe") gibt es nicht mehr. Der sehr spät einsetzende Abfall der *H*-Kurve hat vielleicht seinen Grund in den sehr großen motorischen Einheiten bei der Poliomyelitis. Wenige Rieseneinheiten, die in der Abb. 4 z. B. bei der Reizstärke 300 SKT noch nicht durch Erregung des motorischen Neuriten für den Reflex blockiert sind, bedingen bei der Poliomyelitis ein großes Reflexpotential.

IV. Reflexminderung bei progressiver Muskeldystrophie

Es sollen nun zum Vergleich die *M*-/*H*-Kurven von Patienten mit Muskeldystrophie besprochen werden. Auch bei dieser Erkrankung besteht häufig eine Areflexie. Schon klinisch besteht aber ein deutlicher Unterschied im Reflexverhalten zwischen der Poliomyelitis und der progressiven Muskeldystrophie, zwischen der neurogenen und der myogenen

Parese allgemein (Bodechtel 1958). Während bei der neurogenen Atrophie die Reflexabnahme der Parese vorausgeht, ist bei der myogenen Atrophie die Reflexerregbarkeit erfahrungsgemäß noch relativ lange erhalten, wenn auch der Ausfall von Muskelfasern schon zu einer beträchtlichen Kraftminderung geführt hat. Auch die Abb. 1 zeigt, daß eine Reflexminderung bei der Erbschen Erkrankung manchmal anders aussieht als bei der Poliomyelitis. Der Sehnenreflex ist etwas stärker vermindert als der *H*-Reflex. Das dürfte seine Ursache darin haben, daß bei dieser Muskelerkrankung die peripheren Receptoren mitbetroffen sind. Die teils bindegewebige, teils fettige Degeneration des Muskels setzt die notwendige rasche Dehnbarkeit beim Hammerschlag auf die Sehne erheblich herab. Das heißt für die Muskelspindeln: der Dehnungsreiz ist vermindert; der mechanisch ausgelöste Reflex bleibt entsprechend klein oder ganz aus. Eine solche Skeletmuskelrigidität, ganz gleich welcher Ursache, führt immer zur mechanischen A- bzw. Hyporeflexie: sogenannter „harter Muskel" von Struppler u. Preuss (1959). Auf diese Weise kann man vielleicht auch eine *H*-Reflexminderung, wie wir sie bei allen Fällen schwerer Dystrophie gesehen haben (Abb. 1 d) erklären. Die durch den dystrophischen Prozeß bedingte Funktionsstörung der Muskelspindeln erzeugt nicht nur eine Abnahme des *T*-Reflexes, sondern sie bedeutet möglicherweise auch eine Verminderung bahnender Afferenzen für den *H*-Reflex. Dieser Effekt muß sich verstärken, wenn im „harten Muskel" durch die Verspannung hemmende Impulse aus den Golgischen Spannungsreceptoren hinzukommen (Granit 1950, Struppler u. Preuss 1959). Der Kurvenverlauf der Reflexaktivierbarkeit sieht aber ganz anders aus als bei der Poliomyelitis. Die *H*-Kurve ist nicht nach rechts, also zu den höheren Reizstärken hin verschoben, lediglich ihre Höhe im Verhältnis zur *M*-Kurve unterscheidet sich vom normalen Verlauf. Diese A- bzw. Hyporeflexie, wie wir sie bei der Muskeldystrophie gefunden haben und die zumindest teilweise ihre Ursache in einer Funktionsstörung der peripheren Receptoren hat, ist also deutlich unterschieden von jener Form, wie wir sie bei der Poliomyelitis fanden und von der wir auf eine Störung in der synaptischen Funktion der Vorderhornzelle schlossen.

Summary

1. Mechanically and electrically excited reflexes of the m. triceps surae were investigated in patients 3—10 month after an acute attack of poliomyelitis ant. The reflex-excitability was correlated to muscle contraction following electric stimulus of the motor nerve fibers.

2. The results were compared with the reflexes of patients with progressive muscular dystrophy.

3. In poliomyelitis the reflex-activity is reduced to a greater extend than has to be expected according to the loss of motoneurones. It is

therefore concluded, that there is some disturbance in the synaptic function of ventral horn cells recovered from poliomyelitis.

4. In progressive muscular dystrophy there is not such a marked discrepancy between muscular contraction due to motor nerve stimulus and reflex-excitability. But in this disease sometimes the mechanically excited reflex is much smaller than the electrically excited one. It is therefore concluded, that there is some functional disturbance of muscle receptors in progressive muscular dystrophy.

Literatur

Bodechtel, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Stuttgart: Thieme 1958.

— u. A. Schrader: Die Erkrankungen des Rückenmarks einschließlich multipler Sklerose und Neurofibromatose Recklinghausen. Handb. d. inn. Med. Bd. V/2, S. 328, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Bodian, D.: Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. Amer. J. Med. **6**, 563 (1949).

Bogaert, L. van: Poliomyélite aubrieure aigue. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. XIII/2A, S. 244. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Bowden, R. E. M., and E. Gutmann: Denervation and reinnervation of human voluntary muscle. Brain **67**, 273 (1944).

Brass, K., u. K. Brückel: Spinalganglienveränderungen bei Poliomyelitis. Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 205 (1949).

Buchthal, F., and P. Höncke: Electromyographical examination of patients suffering from poliomyelitis ant. ac. up to 6 months after the acute stage of the disease. Acta med. scand. **116**, 148 (1944).

— and P. Pinelli: Action potentials in muscular atrophy of neurogenic origin. Neurology (Minneap.) **3**, 591 (1953).

Coers, C., and A. L. Woolf: The innervation of muscle. Springfield (Ill.): Thomas Publ. 1959.

Debré, R., u. St. Thieffry: Poliomyelitis. Stuttgart: Thieme 1956.

Denst, J., and K. Neubuerger: An histologic study of muscles and nerves in poliomyelitis. Amer. J. Path. **26**, 843 (1950).

Eccles, J. C., R. M. Eccles and A. Lundberg: The convergence of monosynaptic excitatory afferents on to many different species of alpha motoneurones. J. Physiol. (Lond.) **137**, 22 (1957).

Erb, W.: Dystrophia musculorum progressiva. Dtsch. Z. Nervenheilk. **1**, 84 (1891).

Granit, R.: Reflex self-regulation of muscle contraction and autogenetic inhibition. J. Neurophysiol. **13**, 351 (1950).

— Receptors and sensory perception. New Haven: Yale University Press 1955.

— H.-D. Henatsch and G. Steg: Tonic and phasic ventral horn cells, differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors. Acta physiol. scand. **37**, 114 (1956).

Harreveld, A. van: Reinnervation of denervated muscle fibers by adjacent functioning motor units. Amer. J. Physiol. **144**, 477 (1945).

Henatsch, H. D., u. F. J. Schulte: (a) Wirkungen chemisch erregter Muskelspindeln auf einzelne Extensor-Motoneurone der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. **267**, 279 (1958).

— — (b) Reflexerregung und Eigenhemmung tonischer und phasischer Motoneurone während chemischer Dauererregung der Muskelspindeln. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 134 (1958).

Hodes, R.: Selective destruction of large motoneurones by poliomyelitis virus. I. Conduction velocity of motor nerve fibers of chronic poliomyelitis patients. J. Neurophysiol. **4,** 257 (1949).

— S. M. Peacock and D. Bodian: Selective destruction of large motoneurones by poliomyelitis virus. J. Neuropath. exp. Neurol. **8,** 400 (1949).

Hoffmann, P.: Untersuchungen über Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin: Springer 1922.

— Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe. Ergebn. Physiol. **36,** 15 (1934).

— Über einen analysierbaren Fall der Begegnung von Erregungswellen im Zentralnervensystem. Nervenarzt **18,** 150 (1947).

— u. Ch. Keller: Über gleichzeitige willkürliche und künstliche Reizung von Nerven. Z. Biol. **87,** 527 (1928).

Holst, E. v.: Neue Gedanken und Versuche zur Sensomobilität. Acta neuroveg. (Wien) **12** (1955).

— u. H. Mittelstaedt: Das Reafferenzprinzip (Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie). Naturwissenschaften **37,** 464 (1950).

Hugon, M.: Die technischen Probleme in der Beobachtung des Hoffmann-Reflexes. Réunion Int. d'Information Electromyographique Strasbourg 1960.

Hunt, C. C., and A. S. Paintal: Spinal reflex regulation of fusimotor neurones. J. Physiol. (Lond.) **143,** 195 (1958).

Kuffler, S. W., and C. C. Hunt: The mammalian small-nerve fibres: a system for efferent nervous regulation of muscle spindle discharge. Patterns of organisation in the central nervous system. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **30** (1952).

Leksell, L.: The action potential and excitatory effects of the small ventral root fibres to skeletal muscle. Acta physiol. scand. **10,** Suppl. 31 (1945).

Paillard, J.: Analyse electrophysiologique et comparaison, chez l'homme, du réflexe de Hoffmann et du réflexe myotatique. Pflügers Arch. ges. Physiol. **260,** 448 (1955).

Schenck, E.: Untersuchungen über die Hemmungsphase nach einem Zweineuronen-(Eigen-)reflex beim Menschen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **253,** 286 (1951).

Sommer, J.: Synchronisierung motorischer Impulse und ihre Bedeutung für die neurophysiologische Forschung. Z. ges. Neurol. Psychiat. **172,** 500 (1941).

Staemmler, K.: Über Veränderungen der Spinalganglien bei akuter Poliomyelitis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **156,** 122 (1944).

Struppler, A., u. R. Preuss: Untersuchungen über periphere und zentrale Faktoren der Eigenreflexerregbarkeit am Menschen mit Hilfe des Jendrassik'schen Handgriffs. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268,** 425 (1959).

Waller, A.: Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and aberrations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. Philos. Trans. Roy. Soc. (Lond.) **140,** 423 (1850).

Wickmann, F.: Studien über Poliomyelitis acuta. Berlin: Karger 1905.

Dr. F. J. Schulte, Universitäts-Kinderklinik, Göttingen, Kirchweg 38,

Dozent Dr. A. Struppler, u. Dr. R. Scheininger,
Krankenhaus rechts der Isar, München, Ismaninger Straße 22,

Dr. Martha Kukku,
Klinisch-Neurophysiologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 58—68 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger)

Studien der Serumlipide im Kindesalter

II. Das Verhalten der Serumlipide nach Aufnahme verschiedener Fette

Von

W. Plenert und H. Zöllner

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Juni 1961)

Das Verhalten der Serumlipide nach einer fettreichen Mahlzeit läuft mit großer Schwankungsbreite ab, deren ursächliche Faktoren nicht immer klar zu erkennen sind. Die Aufnahme einer Mahlzeit mit einer nur geringen Fettmenge führt meist zu keiner postprandialen Lipämie[4]. Werden Mengen von mehr als 1 g Fett/kg KG gegeben, so kann man bei einem großen Teil gesunder Versuchspersonen mit einer alimentären Lipämie rechnen. Es kommt zu einem Anstieg der Lipoproteide mit geringster Dichte, der Chylomikronenfraktion[12, 19]. Diese bestehen zum weitaus überwiegenden Teil aus Glyceriden. Entsprechend läßt sich die Zunahme dieses Teiles der Serumlipide erfassen durch Chylomikronenzählung[8, 19, 22, 25, 30], Trübungsmessung (z. B. [2, 4]), quantitative Bestimmung der Triglyceride oder Glyceridfettsäuren[5, 15, 32, 38, 40] und schließlich der Gesamtlipide[26, 31, 41, 42, 43]. Welche Methode benutzt wird, sollte sich nach Fragestellung und speziellen experimentellen Bedingungen richten. Es wäre sehr erfreulich, wenn allgemein nach dem Vorbild moderner Veröffentlichungen sämtliche Lipidfraktionen und deren FS-Muster bestimmt werden könnten[2, 4, 35, 36, 37]. Dies scheidet jedoch für den Säugling vorerst aus.

Material und Methodik

Wir haben uns einer modifizierten Mikromethode zur Bestimmung der Gesamtlipide nach Swahn-Rafstedt bedient. Durch den Bezugswert auf das Verfahren von Street handelt es sich jedoch bei der bestimmten Fraktion um die Summe der Fettsäuren (FS) und des Cholesterins. Die Methodik wurde an gleicher Stelle beschrieben[41] und der Aussagewert in der vorhergehenden Mitteilung ausführlich diskutiert. Wir bezeichnen in der Folge die so bestimmten Werte als Serumlipide (SL).

Bei den untersuchten Kindern handelte es sich um gesunde Säuglinge des unserer Klinik angeschlossenen Heims, die sich unter intensiver klinischer Kontrolle und während der Versuche in keiner Infektphase befanden. In dieser Mitteilung werden ausschließlich Fettbelastungen an optimal gedeihenden Säuglingen mitgeteilt. Der ersten Nahrungsaufnahme ging ausnahmslos eine achtstündige Nahrungskarenz

voraus. Unmittelbar vor 8 Uhr morgens wurde die erste Blutentnahme (Fingerbeere) durchgeführt und danach die fettreiche Mahlzeit gefüttert.

Das Fett wurde grundsätzlich in einem Nahrungsverband gegeben, der den natürlichen Umständen weitgehend entsprach. Wir verwendeten dazu eine fettfreie Trockenmilch, die 10%ig aufgelöst und mit 2% Maisstärke sowie 5% Kochzucker angereichert wurde. Das jeweilige Fett wurde in der angegebenen Menge zugesetzt und zu 1,5 g/kg KG berechnet. 4 Std nach der ersten wurde eine zweite Mahlzeit gleicher Menge und Zusammensetzung gefüttert, die jedoch *kein* Fett enthielt.

Ergebnisse

Der 6 Monate alte Säugling J.-U. M. war bisher mit einer üblichen Säurevollmilch ernährt worden und hatte die altersgemäße Beikost erhalten. Das Kind war ausgezeichnet und praktisch störungsfrei gediehen. Die erste Fettbelastung wurde mit *Butter* durchgeführt. Während innerhalb von 4 Std nur ein zögernder Anstieg auf rund 120% des Ausgangswertes der SL (276 mg-%) zu verzeichnen ist, folgt zur 5. Stunde p. c. ein steiler Gipfel, der 175% des Nüchternspiegels übersteigt. Nach insgesamt 7 Std ist der Ausgangswert wieder erreicht (Abb. 1).

3 Tage später wurde bei unverändert eutrophem Gedeihen des Kindes der *Versuch wiederholt*. Jedoch verwendeten wir dieses Mal die entsprechende Menge *Sonnenblumenöl statt der Butter*. Das Ergebnis ist jedoch völlig anders. Nach 5 Std ist nur ein minimaler Anstieg auf gut 110% des Nüchternspiegels (257 mg-%) vorhanden, der folgende Abfall übersteigt 20% des Ausgangswertes und hat nach 10 Std diesen noch nicht wieder erreicht.

In diesem Falle wäre es fraglos günstig gewesen, gleichzeitig eine Bilanzuntersuchung durchzuführen, doch war dies aus äußeren Gründen nicht möglich. Klinisch bestand bei dem Kind, das wir fast ein Jahr lang beobachten konnten, niemals ein Anhalt für eine Störung der Fettresorption.

Die Abb. 2 zeigt den gleichen Versuch bei einem 9½ Monate alten Säugling. Auch dieser war mit den üblichen Kuhmilchmischungen aufgezogen worden und immer störungsfrei gediehen. Die erste Belastung mit Butter führt zu einem mäßigen, doch deutlichen Gipfel, der rund 20% über dem Ausgangswert (482 mg-%) liegt. 6 Std nach Versuchsbeginn ist der Nüchternspiegel gering unterschritten. Die wiederum 3 Tage später durchgeführte Belastung mit einem Fett, an das das Kind nicht gewöhnt war, nämlich Sonnenblumenöl, zeigt 5 Std nach Fütterung eine Lipämie, die gut 30% des Nüchternwertes (430 mg-%) übersteigt. Auch hier ist nach 6 Std der Ausgangswert gering unterschritten. Auf das divergente Verhalten der Nachschwankung sei hingewiesen.

Wie vorsichtig man in der Deutung pathologischer SL-Reaktionen nach Fettbelastung sein muß, sei auch durch die Abb. 3 dargelegt. Es handelt sich um den gleichen Versuch wie in den vorher geschilderten Anordnungen. Da das Kind bisher mit üblichen Kuhmilchmischungen

ernährt worden war, haben wir die erste Fettbelastung wiederum mit Butter, die zweite mit dem „fremden" Fett (Sonnenblumenöl) durchgeführt. Nach der Ölgabe erfolgt kein Anstieg der SL, im Gegenteil, nach der 5. Std setzt ein erheblicher Abfall ein, auch 10 Std nach Versuchsbeginn ist der Nüchternwert noch nicht wieder erreicht. Es ist grund-

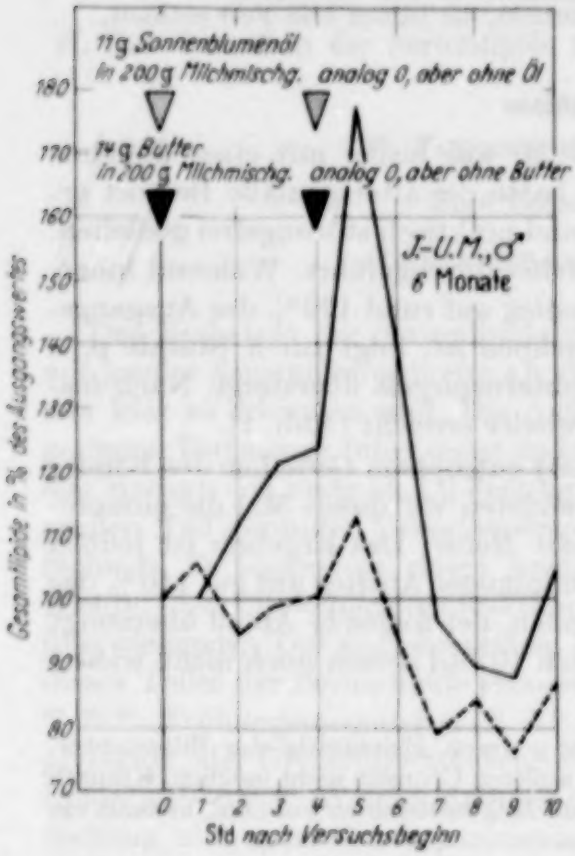


Abb. 1

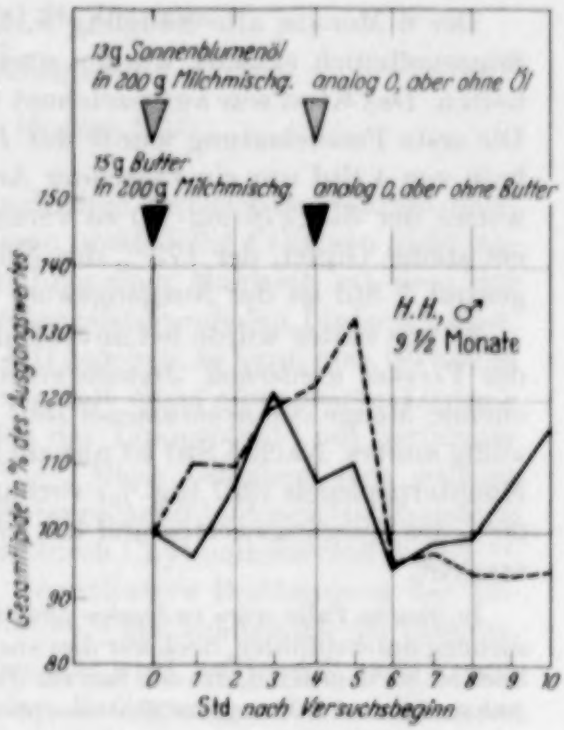


Abb. 2

Abb. 1. Gesamtlipide des Serums bei einem männlichen Säugling nach Belastung mit Butter (ausgezogene Kurve) und Sonnenblumenöl (gestrichelte Kurve). Ausgangswerte s. Text

Abb. 2. Verhalten der Gesamtlipide des Serums bei einem männlichen Säugling nach Belastung mit Butter (ausgezogene Kurve) und Sonnenblumenöl (gestrichelte Kurve)

sätzlich nicht ausgeschlossen, daß auch die Höhe des Ausgangswertes in diesem Fall eine Rolle spielte. Der Nüchternspiegel der SL lag am Tage der Butterbelastung bei 476 mg-%, am Tage der Ölbelastung bei 570 mg-%, also rund 100 mg-% höher.

Von Interesse war es, nun auch die *umgekehrte Versuchsanordnung* durchzuprüfen, d. h. ein an Sonnenblumenöl gewohntes Kind zuerst mit diesem Öl und dann mit Butter zu belasten. Die Abb. 4 zeigt einen solchen Test. Das Kind war seit dem Abstillen im frühen Säuglingsalter ausschließlich mit einer „fettausgetauschten" Milch ernährt worden. Es handelte sich hierbei um eine Nahrung, die in ihrer Zusammensetzung erheblich

der Frauenmilch angeglichen war. Der Gesamtfettgehalt betrug durchschnittlich 3,25%, davon die Hälfte Sonnenblumenöl. Übrigens war das Kind seit der 2. Lebenswoche bis zu seiner Entlassung jenseits des 1. Lebensjahres hervorragend und praktisch störungsfrei gediehen. Die Belastung mit Sonnenblumenöl führt zu einem flachen Anstieg auf etwa

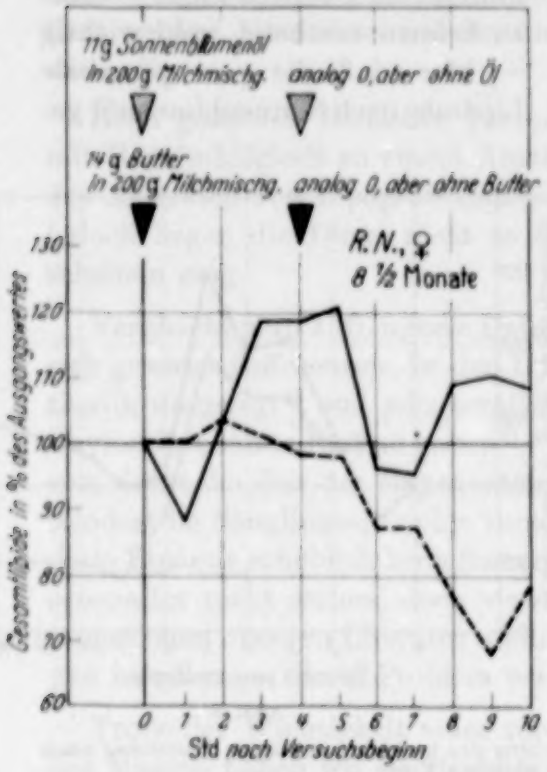


Abb. 3

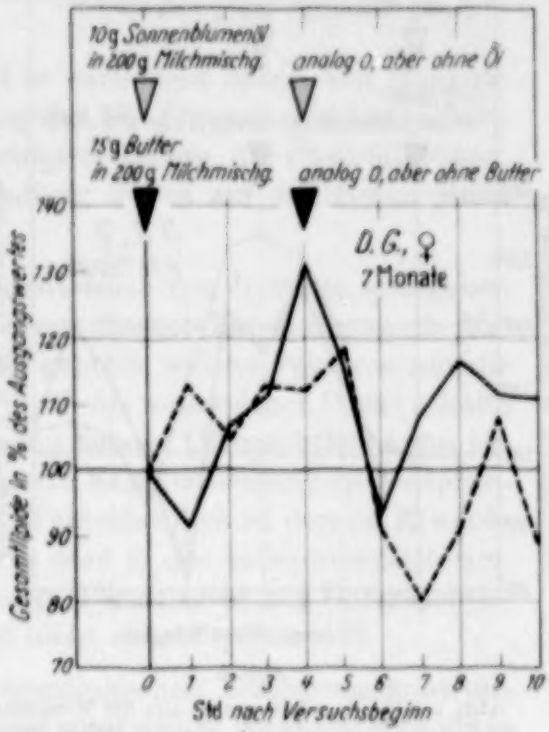


Abb. 4

Abb. 3 zeigt das Verhalten der Serumlipide eines gesunden weiblichen Säuglings nach Fettbelastung. Hier fällt vor allem das Verhalten nach der Gabe von Sonnenblumenöl (gestrichelte Kurve) auf. Die ausgezogene Kurve veranschaulicht die Werte nach Butteraufnahme

Abb. 4. Fettbelastungskurven bei einem weiblichen Säugling nach Gabe von Butter bzw. Sonnenblumenöl. Die ausgezogene Kurve bezieht sich wieder auf die „Butterwerte", die gestrichelte auf Sonnenblumenöl

118% des Ausgangswertes (526 mg-%), die Gabe einer entsprechenden Menge Butter zu einem Gipfel von über 130% des Nüchternspiegels (564 mg-%). Jeweils ist nach 6 Std der Ausgangswert unterschritten.

Wir haben diesen Versuch nun nach etwa 6 Wochen wiederholt (Abb. 5). Das Resultat macht einiges Kopfzerbrechen, denn gegenüber dem ersten Versuch verhalten sich die Kurven beinahe genau umgekehrt: Dieses Mal führt die Gabe von Sonnenblumenöl zu einem hohen und breiten Lipämiegipfel, während die Butterbelastung nur einen flachen Anstieg ergibt. Die Ausgangswerte zeigten keine nennenswerten Differenzen: 512 mg-% (Ölbelastung) und 508 mg-% (Butterbelastung). Es sei auch hier ausdrücklich auf die Nachschwankung, 8—10 Std nach Versuchs-

beginn, hingewiesen, die bei den Butterbelastungen regelmäßig höher über dem Nüchternwert liegt als bei den Belastungen mit Sonnenblumenöl.

Wir haben schließlich die Mittelwerte der Versuche, die in den vorhergehenden Abbildungen demonstriert wurden, in der Abb. 6 dargestellt. Hier wird trotz der erheblichen individuellen Unterschiede — diese zu kennen, erscheint wohl wichtig — klar, daß die post prandiale Lipämie nach Sonnenblumenöl geringer ist als nach Butter. Die Mittelwertkurve macht schließlich noch eine andere Tatsache deutlich, die zwar in den Einzelkurven zu erkennen ist, hier jedoch demonstrativ zum Ausdruck kommt. Beginnend von der 6. Std nach Nahrungsaufnahme liegen die SL nach Sonnenblumenöl deutlich niedriger als nach Gabe von Butter. (Die Unterschiede zwischen den Werten der letzten 4 Std beider Kurven lassen sich mit Hilfe des t-Testes[29] statistisch sichern.)

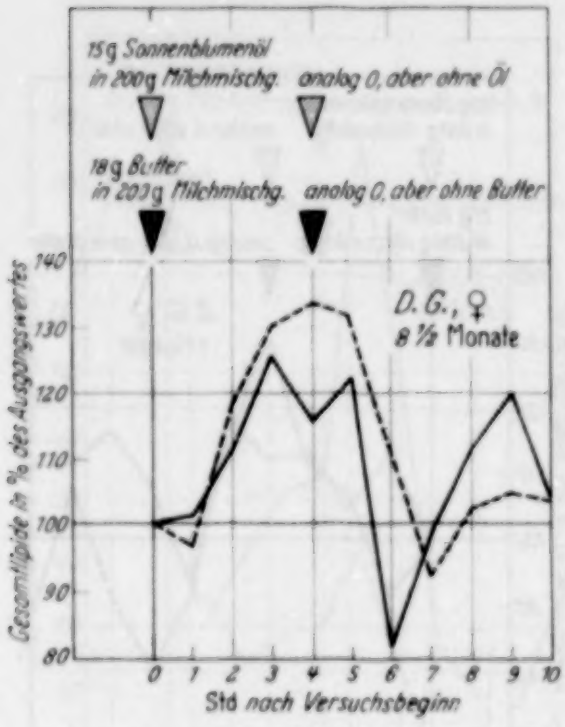


Abb. 5

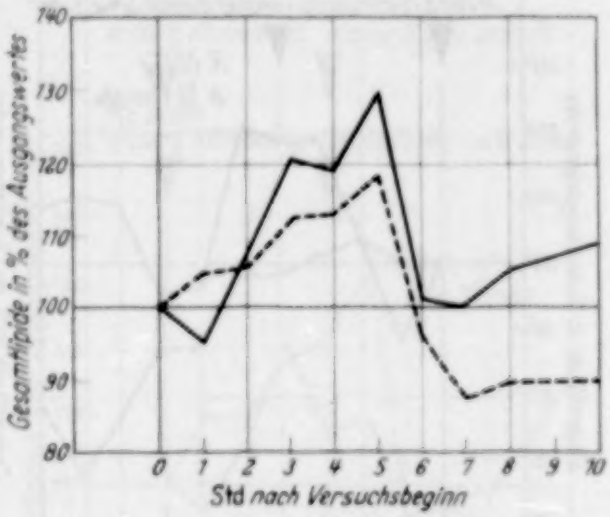


Abb. 6

Abb. 5. Hier handelt es sich um die Wiederholung des in Abb. 4 gezeigten Versuches nach 1 ½ Monat beim gleichen Kind

Abb. 6 zeigt die Mittelwertskurven aus den oben demonstrierten Versuchen. Besonders deutlich zeigen sich hier die Unterschiede in den Nachschwankungen der Serumlipide, die nach Gabe von Sonnenblumenöl signifikant niedriger sind als nach Butterverabfolgung

Diskussion

Wie in der vorhergehenden Mitteilung ausgeführt wurde, handelte es sich bei den von uns bestimmten SL um die Summe der FS und das Cholesterin. Anders ausgedrückt sind es die Gesamtlipide minus Glycerin (der FS-Glyceride) und Phosphatidrest. Die nahrungsbedingten Schwankungen nach Gabe fetthaltiger Mahlzeiten sind zum überwiegenden Teil

durch den Anstieg der Glycerid-FS bedingt. Wie bereits dargelegt, ist unter den vorliegenden Versuchsbedingungen damit zu rechnen, daß nach der Nahrungsaufnahme ein Abfall der unveresterten FS (FFS) eintritt. Dieser Abfall ist durch den KH-Reichtum der dargebotenen Nahrung bedingt, dürfte jedoch kaum 10% der SL im höchsten Fall erreichen. Diese Frage soll später an Hand direkter Bestimmungen der FFS diskutiert werden. Vorerst sei auf die Ausführungen in der 1. Mitteilung verwiesen[43].

Beim gesunden Menschen kommt es nach einer fettreichen Mahlzeit mit Regelmäßigkeit zu einem Anstieg der SL. Dieser ist bedingt durch das Auftreten von Lipoproteiden geringster Dichte, der Chylomikronen, jedoch liegen die Dinge nicht so einfach, wie es auf den ersten Blick scheinen mag.

Vergleicht man z. B. unsere Daten mit denen von JOCHIMS, so ergeben sich gewisse Differenzen. In den früheren Studien hat JOCHIMS die Methodik dargelegt[25] und sehr sorgfältig geprüft, welche Faktoren auf die Chylomikronämie Einfluß haben[21, 22, 24, 25]. Als wesentlicher Punkt schälte sich dabei die Zeit der Magenentleerung heraus. Offensichtlich kann zumindest im Säuglingsalter eine verzögerte Magenentleerung die postprandiale Lipämie erheblich beeinflussen. Wahrscheinlich ist dies im Erwachsenenalter nicht anders, doch vermißt man in der außerordentlich umfangreichen neueren Literatur zu diesem Thema nicht nur Untersuchungen hierüber — dieses Problem wird nicht einmal erörtert!

Trotz der Wichtigkeit einer röntgenologischen Entleerungskontrolle des Magens haben wir im Hinblick auf eine strikte Strahlenprophylaxe von einer solchen Maßnahme Abstand genommen. Wir glauben auch nicht, daß der spätere Gipfelpunkt der SL bei unseren Untersuchungen gegenüber dem Gipfelpunkt der Chylomikronämie bei JOCHIMS hierdurch bedingt ist. Bereits die zeitliche Ausdehnung des Untersuchungsganges spielt eine Rolle — sie betrug bei JOCHIMS 5 Std, bei uns 10 Std. Nach den eigenen Erfahrungen sowie anderen Veröffentlichungen* ist es wohl angebracht, die Lipämie bei Fettbelastungen über mindestens 6—8 Std zu registrieren.

Eine zweite Differenz bietet sich beim Vergleich der postprandialen Lipämie nach Gabe verschiedener Fette. Bereits in einer früheren Veröffentlichung zeigte JOCHIMS[23], daß die Chylomikronämie nach Fetten mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter FS gesichert höher ist als nach Gabe von Milchfett. Diese Ergebnisse werden in einer neueren Untersuchung bestätigt, wenn auch in der Genese anders gedeutet. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten EGGSTEIN u. SCHETTLER[7].

* 2, 3, 6, 7, 16, 17, 19, 27 u. a.

Wir können dies nun nicht bestätigen, unsere Ergebnisse sprechen eher für das Gegenteil. Diese Differenzen lassen sich zum Teil, jedoch keinesfalls vollständig, durch methodische Ursachen erklären. So konnten Böhle et al.[2] zeigen, daß bei manchen Fetten die Lipämiekurven sowohl der Gesamtlipide als auch der Gesamt-FS anders verlaufen als die gleichzeitig erfaßte Serumtrübung, welche der Chylomikronämie entspricht[2]. Auch andere Autoren führen eine stärkere postprandiale Lipämie nach Fetten mit vorwiegend gesättigten FS gegenüber Fetten mit einem höheren Gehalt an hochgesättigten FS an[17, 28], s. a. [18]. Trotzdem wird die Frage, inwiefern die beiden Gruppen von Fetten durchschnittlich zu einer verschieden starken Lipämie führen, durch weitere Untersuchungen entschieden werden müssen.

Die Lipämiekurven bieten ein sehr einfaches Bild, sie geben jedoch nur eine Summe außerordentlich komplizierter Vorgänge wieder. Wie schon betont, ist es das Verdienst von Jochims, auf die Bedeutung der Magenfunktion ausdrücklich hingewiesen zu haben. Nach Übertritt der Nahrung in den Darm setzt das komplexe Geschehen der Fettresorption ein — und die wissenschaftliche Diskussion darüber.

Während bereits Munk 1890 eine corpusculäre Resorption von Fetten annahm, postulierte in der Folge Pflüger die Ansicht, daß die Fette vollkommen gespalten und Glycerin sowie FS getrennt resorbiert werden. Dieser Auffassung stand im wesentlichen die Unlöslichkeit der FS gegenüber. Es konnte geklärt werden, daß den Gallensäuren eine wichtige Rolle bei der Fettresorption zukommt. Dadurch wurde die Rolle der Galle für die Bildung kolloid- bis molekulardisperser Lösungen beleuchtet, der Übertritt von Lipiden aus dem Lumen in die Darmzelle jedoch noch keineswegs geklärt. Auch durch Untersuchungen von Verzar und Mitarbeitern wurde klar herausgestellt, daß die Aufnahme von Lipiden aus dem Darm keineswegs als einfache Diffusion angesehen werden kann, sondern daß eine aktive Leistung der Mucosazellen vorliegt. Es darf auch — gerade für das Säuglingsalter — nicht vergessen werden, daß die Motilität des Darmes nicht allein der Weiterbeförderung des Inhalts in caudaler Richtung dient, sondern auch bei der Resorption mitwirkt („Zottenpumpe") (Lit. bei [8, 20]).

In die modernen Anschauungen über die Resorptionsvorgänge sind die gesicherten Befunde älterer Untersucher eingegangen. Im Kern hat man sich aber den ursprünglichen Vorstellungen von Munk genähert, der eine partikuläre Resorption aus Fettemulsionen annahm. Insbesondere war es Frazer, der mit seinen Mitarbeitern umfangreiches Material vorlegte, das inzwischen durch andere Untersucher bestätigt wurde[8, 9, 10, 11].

Frazer formulierte die „particle-hypothesis". Hiernach kommt es für die Resorption von Lipiden aus dem Darm entscheidend auf die Größe der Teilchen an, diese müssen einen Durchmesser unter 0,5 μ aufweisen.

Bei einer Teilchengröße unter 0,5 μ wird sogar Paraffin[10] und ein Kohlenwasserstoff wie Squalen[34] aus einer Emulsion resorbiert. Die Emulsion der in den Darm gelangten Lipide wird nun nach FRAZER nicht allein durch hydrolytische Spaltung und Gallensäuren erreicht, sondern im wesentlichen Maße auch durch die Partialglyceride. Es sei darauf hingewiesen, daß es auch Kritiker der Auffassungen FRAZERS gibt[39].

Der weitere Weg der Fettsäuren aus der Mucosa in den Kreislauf ist vor allen Dingen von der Kettenlänge abhängig. FS bis zu 10 C-Atomen werden vorzugsweise über die Pfortader transportiert, die längerkettigen nehmen ihren Weg über den Ductus thoracicus[1, 2, 4, 9, 20]. Danach müßten bei der postprandialen Lipämie nach Butter niedrigere Werte zu erwarten sein als bei den verwendeten Pflanzenölen, die sämtlich erheblich weniger kurzkettige FS enthalten[2].

Nun liegen die Dinge allerdings bei weitem nicht so einfach, wie es nach den bisherigen kurzen Ausführungen scheinen mag[33]. Sofort mit der Aufnahme von Lipiden in die Darmschleimhaut setzen Umbau- und Verteilungsvorgänge ein, von deren Einzelheiten bisher nur wenig bekannt ist. So können aus FS mit 8- bzw. 6-C-Atomen langkettige FS gebildet werden. Außerdem ist während der postprandialen Lipämie die Zusammensetzung der Serum-FS oder auch nur die Zusammensetzung der Chylomikronen-FS keineswegs der FS-Zusammensetzung des aufgenommenen Fettes proportional. Für den Ablauf der alimentären Lipämie ist nicht nur die absolute Menge einzelner Fettsäuren, sondern sicher auch das Mischungsverhältnis der FS in der aufgenommenen Nahrung von Bedeutung.

Die gesättigten und die einfach ungesättigten FS verhalten sich nach der Resorption wahrscheinlich praktisch gleich, dagegen kommt es zu einer anderen Reaktion der hochgesättigten FS. „Bei polyensäurereichen Fetten ist die postprandiale Blutfettvermehrung verhältnismäßig schwach ausgeprägt, weil die Polyensäuren an sich nach ihrer Resorption in geringem Umfang im Blut ansteigen — möglicherweise infolge schnelleren Ablaufs des Klärvorganges [33] — und weil außerdem die Polyensäuren den Anstieg anderer resorbierter FS im Blute abschwächen oder sogar den Gehalt an körpereigenen Blutfettsäuren vermindern[2]."

Diese Dinge sind bisher nur für den Erwachsenen geklärt, man wird weitere Untersuchungen abwarten müssen, um einen Anhalt für die Verhältnisse im Kindesalter zu haben. Der besondere Stoffwechselweg der Polyensäuren betrifft sicher nicht nur die eben aufgezeigte Resorption, sondern auch die anschließenden Transport- und Verteilungsvorgänge. Zumindest darf man für die Linolsäure annehmen, daß sie Stoffwechselvorgängen unterworfen ist, die zumindest für einen erheblichen Teil des Linolsäurepools nicht mit denen der gesättigten und einfach ungesättigten FS identisch sind[13, 14].

Die Untersuchung der postprandialen Lipämie gibt also keineswegs ein Bild der Resorption, hierzu ist nach wie vor eine Bilanzuntersuchung erforderlich. Jedoch spielt die Resorption beim Ablauf der alimentären Lipämie eine ganz wesentliche Rolle, wie in der folgenden Mitteilung demonstriert werden soll.

Wir möchten schließlich noch auf die letzten Teile der dargestellten Kurven hinweisen (Abb. 6). 6 Std nach der Fettaufnahme liegen beim polyensäurereichen Öl die Werte der SL niedrig gegenüber den deutlich höheren Werten nach der Gabe von Butter. Dies kommt auch deutlich in der Mittelwertskurve der Abb. 6 zum Ausdruck. Wahrscheinlich handelt es sich hier bereits um eine Manifestation des SL-senkenden Effekts polyensäurereicher Öle, wie er in der Arteriosklerosediät so erhebliche Beachtung findet[2, 6].

Vielleicht ist dieser zweite Kurventeil für die Bewertung der postprandialen Lipämie nach Gabe verschiedener Nahrungsfette nicht weniger wichtig als der Ablauf in den ersten 5—6 Std. Diese Nachschwankung hat bisher kaum Beachtung gefunden, weil die meisten Untersuchungen nach 5—7 Std abgebrochen oder die einzelnen Blutproben in zu großen zeitlichen Abständen entnommen wurden. U. E. weist die so sehr regelmäßig auftretende signifikante Differenz der Nachschwankung nach Gabe der beiden Fette doch nachdrücklich darauf hin, daß dieser Unterschied durch die Zusammensetzung des Fettes entscheidend bestimmt wird.

Zusammenfassung

Bei mehreren gesunden Säuglingen wurden sog. Fettbelastungen alternierend mit Butter oder Sonnenblumenöl durchgeführt und über 10 Std die Menge der Gesamtlipide des Blutserums bestimmt. Die Kinder hatten in der Vorperiode jeweils eines der beiden Fette in der Nahrung erhalten und wurden zuerst mit diesem getestet.

Die erhaltenen Kurven verliefen sehr unterschiedlich. Insgesamt hat man aber den Eindruck, daß die postprandiale Lipämie nach polyensäurereichem Öl geringer ist als nach Milchfett. Ab 6 Std nach der Aufnahme des Fettes liegen die Werte der Serumlipide beim Sonnenblumenöl unter, bei Butter über dem Nüchternwert. Gerade dieser letztere Effekt ist außerordentlich regelmäßig gegenüber der sonstigen Variationsbreite und mag bereits eine Andeutung der langfristigen Wirkung polyensäurereicher Öle sein.

Fräulein H. Kusak danken wir für ihre zuverlässige technische Mitarbeit.

Literatur

[1] Blomstrand, R., and O. Dahlbäck: The fatty acid composition of human thoracic duct lymph lipids. J. clin. Invest. **39**, 1185—1191 (1960).

[2] Böhle, E., W. Schrade, R. Biegler, D. Larbig u. J. Karytsiotis: Gaschromatische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. IV. Mitt.

Über die alimentäre Hyperlipidämie nach verschiedenen Nahrungsfetten. Klin. Wschr. **39,** 5—17 (1960).

[3] Burr jr., W. W., J. C. McPherson and H. C. Tidwell: Chylomicron metabolism: Alterations of absorbed labeled lipids. Amer. J. Physiol. **195,** 769—772 (1958).

[4] Dole, V. P., A. T. James, J. P. W. Webb, M. A. Rizack and M. F. Sturman: The fatty acid patterns of plasma lipids during alimentary lipemia. J. clin. Invest. **38,** 1544—1554 (1959).

[5] Eggstein, M.: Die Bestimmung der veresterten Fettsäuren und der Nachweis von Sphingomyelin im Blut. IIIrd International Conférence on Biochemical Problems of Lipids (1956) "The Blood Lipids and the Clearing Factor". Koninkl. Vlaam. Acad. Wetenschap., Letter en Schone Kunsten Belg., Kl. Wetenschap. **1956,** 150—163.

[6] — and G. Schettler: The effect of feeding various fats on the level of blood lipids. In: Essential fatty acids, Ed. by H. M. Sinclair, pp. 11—121. London: Butterworth Sci. Publ. 1958.

[7] — — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen. Klin. Wschr. **37,** 485—493 (1959).

[8] Frazer, A. C.: Fatty acid absorption and chylomicrons. Science **120,** 39—40 (1954).

[9] — Fat metabolism. Lectures Scientific Basis Med. **4,** 311—331 (1954/1955).

[10] — Fat absorption and its disorders. Brit. med. Bull. **14,** 212—220 (1958).

[11] — R. Schneider and H. G. Sammons: Some aspects of the cellular phase of fat absorption. Gastroenterologia (Basel) **85,** 146—159 (1956).

[12] Frederickson, D. S.: Some biochemical aspects of lipid and lipoprotein metabolism. J. Amer. med. Ass. **164,** 1895—1899 (1957).

[13] — R. S. Gordon jr., K. Ono and A. Cherkes: The metabolism of albumin-bound C^{14}-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. J. clin. Invest. **37,** 1504—1515 (1958).

[14] — D. L. McCollester and K. Ono: The role of unesterified fatty acid transport in chylomicron metabolism. J. clin. Invest. **37,** 1333—1341 (1958).

[15] Handel, E. van, and D. B. Zilversmit: Micromethod for the direct determination of serum triglycerides. J. Lab. clin. Med. **50,** 152—157 (1957).

[16] Hammel, H., u. O. Pichler: Verhalten der Serumlipide unter alimentärer Fettbelastung. Wien. klin. Wschr. **71,** 351—354 (1959).

[17] — — u. H. Siedek: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Serumlipide bei alimentärer Belastung mit Butterfett und verschiedenen Pflanzenölen. Wien. klin. Wschr. **71,** 761—764 (1959).

[18] Hashim, S. A., A. Arteaga and T. B. van Itallie: Effect of a saturated medium-chain triglyceride on serum lipids in man. Lancet **1960/I,** 1105—1108.

[19] Havel, R. J.: Early effects of fat ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man. J. clin. Invest. **30,** 848—854 (1957)

[20] Holasek, A.: Fettresorption. Med. Ernährung **1,** 150—152 (1960).

[21] Jochims, J.: Die alimentäre Chylomikronämie beim gesunden Säugling. Einwirkungen der Magenpassage. Arch. Kinderheilk. **153,** 19—27 (1956).

[22] — Unterschiedliche Resorption pflanzlichen und tierischen Fettes, geprüft durch Chylomikrographie beim Säugling. Klin. Wschr. **35,** 593 (1957).

[23] — Vergleich der Fettresorption aus einer Säuglingsnahrung beim Austausch von Butterfett gegen Pflanzenöl. Z. Kinderheilk. **80,** 677—685 (1958).

[24] — Unterschiede der alimentären Lipämie nach Genuß verschiedener Pflanzenöle. Klin. Wschr. **38,** 833—838 (1960).

[25] — u. G. Doerks: Zur Methodik der Chylomikrographie und zur Physiologie der Fettresorption beim Säugling. Z. Kinderheilk. **77,** 278—292 (1955).

[26] Kaufmann, H. P., u. H. Dransfeld: Zur Biologie der Fette IX: Die Resorption von Konjuenölen und die Verteilung der Konjuensäuren im Fett der Versuchstiere. I. Mitt.: Über die Biochemie der Konjuensäuren. Fette, Seifen, Anstrichmittel **62,** 75 (1960).

[27] Kingsbury, K. J., D. M. Morgan and P. C. Shervington: The effect of test feeds on the plasma lipids. Lancet **1960/II,** 1045—1049.

[28] Kuo, P. T., and J. C. Carson: Dietary fats and the diurnal serum triglyceride levels in man. J. clin. Invest. **38,** 1384—1393 (1959).

[29] Linder, A.: Planen und Auswerten von Versuchen. 2. Aufl. Basel-Stuttgart: Birkhäuser 1959.

[30] Ocklitz, H. W.: Chylomikrogrammstudien bei Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **80,** 598—606 (1958).

[31] Plenert, W., u. H. Zöllner: Der Einfluß des Nahrungsfettes auf die Serumlipide im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **109,** 211—213 (1961).

[32] Randrup, A.: A specific and reasonably accurate method for routine determination of plasma triglyceride. Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 1—9 (1960).

[33] Schön, H.: Der Einfluß des Nahrungsfettes auf die Klärung des Serumfettes. Med. Ernährung **2,** 31—33 (1961). Vortrag anläßl. des Symposiums „Nahrungsfett und Atherosklerose" (1960).

[34] — u. W. Fahsold: Untersuchungen zur Frage der Resorption von Squalen. Klin. Wschr. **38,** 177—179 (1960).

[35] Schrade, W., E. Böhle, R. Biegler, V. Meder u. R. Teicke: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. I. Mitt. Über die Fettsäurezusammensetzung des Serumfettes beim Gesunden, Arteriosklerotiker und Diabetiker. Klin. Wschr. **38,** 126—134 (1960).

[36] — — — u. C. Sabel: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. II. Mitt. Beiträge zur Regulation der unveresterten Fettsäuren. Klin. Wschr. **38,** 707—716 (1960).

[37] — — — R. Teicke u. B. Ullrich: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. III. Mitt. Die Fettsäuren der Cholesterinester, Phospholipide und Triglyceride sowie der unveresterten Fettsäuren beim Gesunden und Arteriosklerotikern. Klin. Wschr. **38,** 739—753 (1960).

[38] Stern, I., and B. Shapiro: A rapid and simple method for the determination of esterified fatty acids and for total fatty acids in blood. J. clin. Path. **6,** 158—160 (1953).

[39] Tidwell, H. C.: Absorption of free and combined fatty acids. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), **98,** 12—16 (1958).

[40] Weller, H.: Zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Blutserum unter besonderer Berücksichtigung der Hydroxamsäuremethode. Klin. Wschr. **37,** 949—951 (1959).

[41] Zöllner, H.: Untersuchungen zur Lipidbestimmung im Blutserum nach dem Prinzip der Mikromethode von Swahn. Z. Kinderheilk. **85,** 50—56 (1961).

[42] — u. W. Plenert: Continous registration of serum lipids in infancy and childhood and the influence of food, diseases and drugs. Int. Symposium on „Drugs affecting lipid metabolism", Mailand 1960 (im Druck).

[43] — — Studien der Serumlipide im Kindesalter I. Die Schwankungen der Serumlipide bei gesunden Kindern. Z. Kinderheilk. **85,** 623—632 (1961).

Oberarzt Dozent Dr. med. habil. W. Plenert, Dipl.-Chemiker H. Zöllner,
Universitäts-Kinderklinik Greifswald, Soldtmannstraße 15

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 69—76 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger)

Studien der Serumlipide im Kindesalter

III. Serumlipide und Fettbelastungen bei verschiedenen Krankheiten im Kindesalter

Von

W. Plenert und H. Zöllner

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Juli 1961)

Die postprandiale Lipämie nach der Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit spiegelt ein recht komplexes Geschehen wider und ist nur bedingt als Resorptionstest zu werten. Unter bestimmten Umständen erlaubt jedoch der Ablauf der Lipämie nach einer Fettbelastung gewisse Aussagen über die Resorption. In anderen Fällen gibt die standardisierte Gabe von Fetten auch einen Anhalt über Verwertungsstörungen jenseits der Darmwand.

Material und Methodik

Wie in den vorhergehenden Mitteilungen bedienten wir uns der modifizierten Mikromethode nach Swahn-Rafstedt. Den Bezugswert bildete die Technik von Street. Dadurch handelte es sich bei der durchgeführten Bestimmung der „Gesamtlipide" um die Summe der Fettsäuren (FS) und des Cholesterins. Wir bezeichnen diese Fraktion in der Folge als Serumlipide (SL). Die Bestimmung des Cholesterins erfolgte modifiziert nach Schoenheimer u. Sperry[11]. Entnahmetechnik und vorhergehende Nahrungskarenz entsprechen den Maßnahmen, die in der II. Mitteilung ausführlich dargelegt wurden.

Ergebnisse

Das häufigste Syndrom, bei dem es zu ausgeprägten Störungen in der Fettresorption kommt, stellt in unseren Breiten die *Cöliakie* dar. Bei einer unbehandelten Cöliakie mit typischen Stühlen besteht an der erheblich verminderten Fettresorption kein Zweifel. Es liegt also auf der Hand, in einem solchen Zustand zu prüfen, wie die postprandiale Lipämie hierbei abläuft. Es ist nicht ohne weiteres möglich, aus der Lipämiekurve auf die Resorption zu schließen. Dagegen führt der umgekehrte Weg durchaus zu schlüssigen Resultaten.

In der Abb. 1 ist die Reaktion der SL auf die einmalige *Gabe von Butter* (1,5 g/kg KG) bei einem zweijährigen Jungen mit einer klinisch ausgeprägten Cöliakie gezeigt. Unter glutenfreier Kost erholte sich das Kind

Abb. 1. Fettbelastung (Butter) bei einem zweijährigen Jungen mit Cöliakie im Beginn der Behandlung. Ausgangswert: 510 mg-% Gesamtlipide

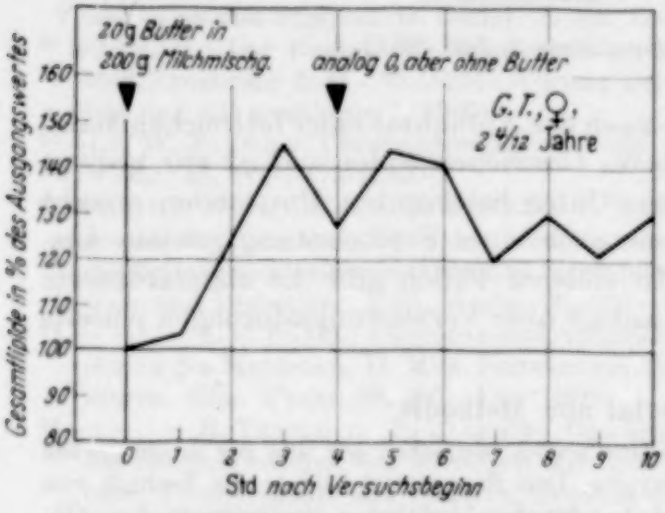


Abb. 2. Serumlipidkurve nach Gabe von Butter bei einem 2,4 Jahre alten Mädchen mit Cöliakie längere Zeit nach Behandlungsbeginn. Ausgangswert: 285 mg-% Gesamtlipide. (Auf der Ordinate sind die Gesamtlipide in Prozent des Ausgangswertes aufgetragen)

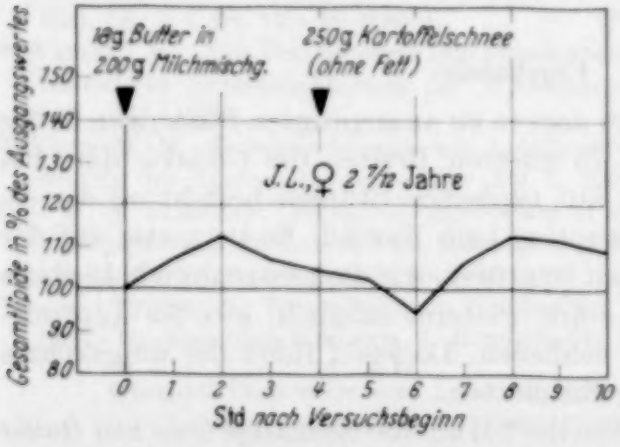


Abb. 3. Verhalten der Gesamtlipide des Serums nach Verabreichung von Butter bei einem 2,7 Jahre alten Mädchen mit Cöliakie gegen Ende der klinischen Behandlung. Ausgangswert: 430 mg-% Gesamtlipide

sehr gut. Eine Glutenintoleranz konnte später nachgewiesen werden. Die Fettbelastung wurde zu Beginn der klinischen Therapie durchgeführt, als noch massige Fettstühle bestanden. Wie man es auch erwarten würde, kam es zu gar keiner postprandialen Lipämie. Der initiale Anstieg ist so gering, daß er in dieser Hinsicht nicht gewertet werden darf. Die späteren Werte liegen sämtlich unter dem Nüchternspiegel.

Unter der Therapie kommt es sehr bald zu einer Besserung der Fettresorption; allerdings ist ein abweichender Verlauf der postprandialen Lipämie noch über längere Zeit durchaus die Regel. Dies wird aus der Abb. 2 deutlich.

Das Kind befand sich erst kurze Zeit in Behandlung und bisher unter fettarmer, glutenfreier Diät. Nach 3 Std ist zwar ein deutlicher Anstieg der SL zu verzeichnen. Danach kommt es aber erst nach 6 Std zu einem mäßigen Abfall ohne daß innerhalb von 10 Std der Nüchternwert erreicht wird. Man möchte hier in erster Linie an eine verzögerte Resorption denken. Doch ist dabei zu berücksichtigen, daß in gleichem Maße eine *Verwertungsstörung jenseits der Darmwand* in Betracht gezogen werden muß.

Hierfür spricht auch das Verhalten der SL bei dem Kinde der Abb. 3, das klinisch bei glutenfreier Kost seit längerer Zeit völlig erscheinungsfrei war. Für eine

Störung, die vermutlich nicht direkt mit der Resorption verbunden ist, spricht der erhebliche Anstieg der SL im zweiten Teil der Kurve. Wir wiesen in der II. Mitteilung nach, daß die Höhe der SL nach einer Fettbelastung nach der 6. Std sicher auch von der Art des verabreichten Fettes abhängig ist.

Bei der *genuinen Lipoidnephrose* im Kindesalter finden sich regelmäßig sehr hohe Lipidwerte im Serum, die bei erfolgreicher Therapie schnell zur Norm absinken. Bei dem Kinde der Abb. 4 handelte es sich um ein 7 Jahre altes Mädchen, das mit dem klassischen Vollbild der genuinen Lipoidnephrose zur Aufnahme kam. Unter der Therapie mit Fortecortin (6 mg pro die) setzte nach 10 Tagen eine massive Ausschwemmung der Ödeme ein. Wenige Tage danach waren Urinbefund, SL, Cholesterin, Serumeiweiß und Elektrophorese weitgehend normalisiert. Die Fortecortindosis wurde reduziert und schließlich auf intermittierende Behandlung übergegangen, d. h., das Kind erhielt an 3 Tagen der Woche eine wirksame Fortecortindosis. Die Wirksamkeit wurde an Hand der

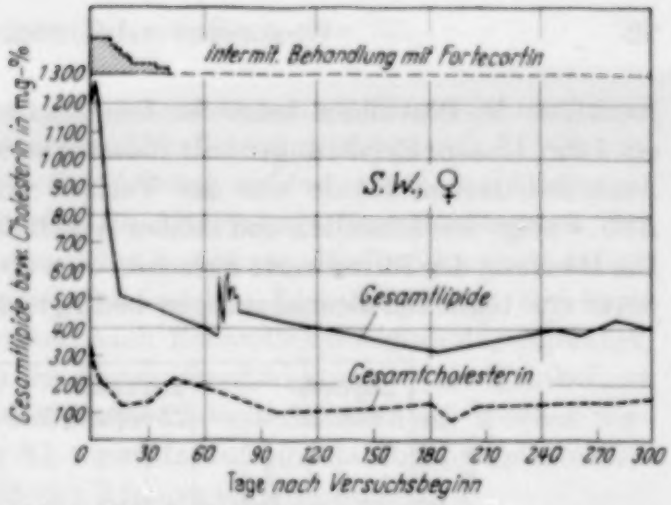


Abb. 4. Das Verhalten der Gesamtlipide ——— und des Cholesterins – – – – – bei einem Mädchen mit genuiner Lipoidnephrose in einem Zeitraum von ca. 1 Jahr

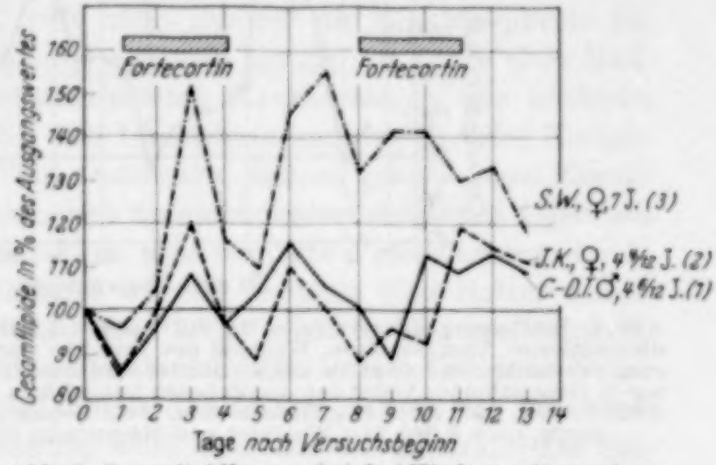


Abb. 5. Serumlipidkurven bei drei Kindern mit genuiner Lipoidnephrose unter intermittierender Fortecortinbehandlung. Kurve 1: Junge, 4,6 Jahre, Ausgangswert: 754 mg-% Gesamtlipide. Kurve 2: Mädchen, 4,4 Jahre, Ausgangswert: 664 mg-% Gesamtlipide. Kurve 3: Mädchen, 7 Jahre, Ausgangswert: 382 mg-% Gesamtlipide

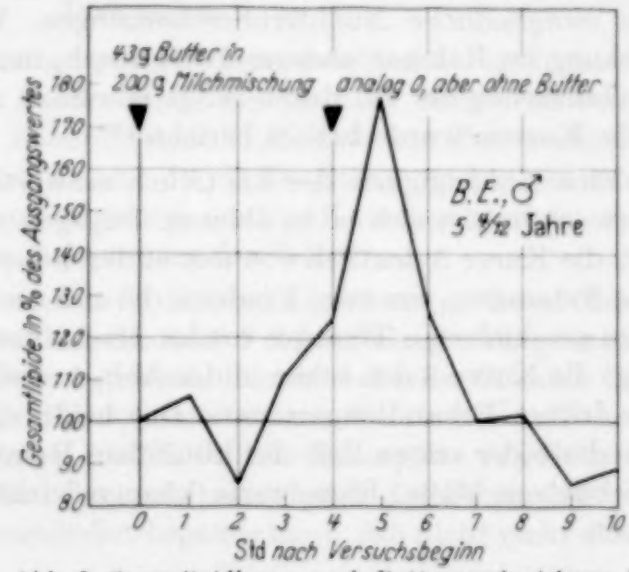


Abb. 6. Serumlipidkurve nach Butterverabreichung bei einem 5,4 Jahre alten Jungen mit Lipoidnephrose. Ausgangswert: 540 mg-% Gesamtlipide

Reaktion des Blutbildes beurteilt. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug ein Jahr. Unsere Erfahrungen mit dieser Therapie waren bisher sehr gut. Auch bei diesem Kinde war der Verlauf völlig komplikationslos. Die Abb. 4 zeigt den schnellen und steilen Abfall der SL und des Cholesterins. Die Häufung der Einzelwerte zwischen dem 60. und 90. Tag ist durch eine Serie von täglichen Bestimmungen bedingt, die in der Abb. 5 detailliert

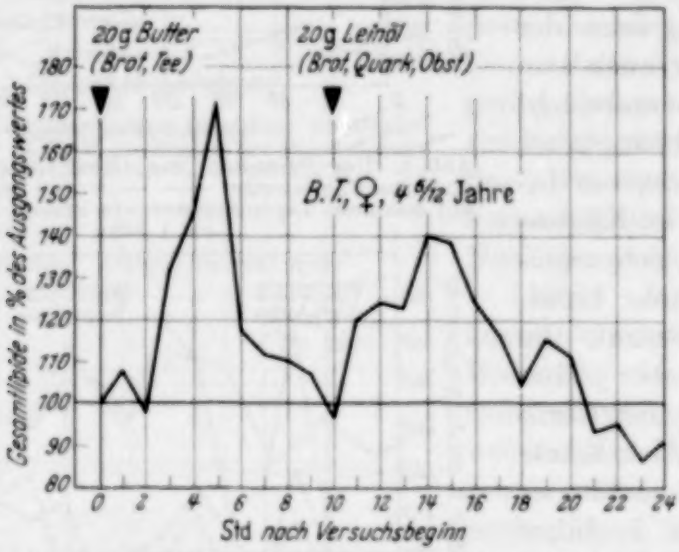


Abb. 7. Fettbelastungskurve (über 24 Std) eines 4,6 Jahre alten Mädchens mit juveniler disseminierter Xanthomatose. Während des Versuchs wurde zweimal eine fetthaltige Nahrung verabfolgt, und zwar zu Beginn Butter und nach 10 Std Leinöl. Ausgangswert: 545 mg-% Gesamtlipide. Außer den angegebenen fetthaltigen Mahlzeiten erhielt das Kind nach 2 Std 1 Apfel, nach 4 Std 30 g Haferflocken, 100 g Bohnen, 1 Apfel, 1 Apfelsine, 15 g Bienenhonig, nach 8 Std 25 g Weißbrot und Marmelade, 20 g Zucker in Apfelsinensaft

enthalten sind. Sie zeigt die Werte der SL bei drei Kindern, die sich wegen einer *genuinen Lipoidnephrose* unter intermittierender Fortecortinbehandlung befanden. Es handelt sich dabei — wie auch in der Abb. 4 — um morgendliche Nüchternbestimmungen. Wir führten diese Untersuchung im Rahmen anderer Tests durch, um uns einen Einblick in die Beeinflussung der SL durch NNR-Hormone zu verschaffen. Über ähnliche Kurven wurde bereits berichtet[20].

Eine Abhängigkeit der SL (Nüchternwerte!) von dem verabfolgten Fortecortin läßt sich nicht ablesen. Dagegen ist es augenscheinlich, daß sich die Kurve 3 deutlich von den anderen beiden abhebt. Die Kurven 1 und 2 stammen von zwei Kindern, die sich bereits längere Zeit unter der oben geschilderten Therapie restlos erscheinungsfrei befanden. Dagegen zeigt die Kurve 3 den schon in der Abb. 4 erwähnten Abschnitt während des dritten Behandlungsmonats. Das heißt, die Serumlipide schwanken innerhalb der ersten Zeit der klinischen Remission noch lange in recht erheblichem Maße. Einzelwerte können leicht ein inkorrektes Bild ergeben.

Dies wird noch deutlicher, wenn man in solcher Situation eine *Fettbelastung* durchführt, wie sie in der Abb. 6 demonstriert wird. Leicht verzögert im Beginn folgt ein steiler Anstieg auf fast 180% des Ausgangswertes. Damit wird auch absolut ein Altersmaximum überschritten. Bei dem 5,4 Jahre alten Jungen handelte es sich um das Rezidiv einer außerhalb unserer Klinik insuffizient behandelten Lipoidnephrose. Die Fettbelastung wurde rund 7 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Serumeiweißfraktionen, der Urinbefund sowie die Nüchternwerte von SL und Cholesterin seit 1—2 Wochen normalisiert. Die Reaktion der SL weist darauf hin, daß noch eine funktionelle Insuffizienz im Bereich der Lipoproteide besteht.

Die Verfolgung der SL nach einer größeren Fettgabe wird hier zu einer echten Belastungsprobe, die in der Lage ist, latente Stoffwechselinsuffizienzen aufzudecken. Dies trifft nicht nur für die Lipoidnephrose zu, wie die Abb. 7 zeigt. Hier handelte es sich um ein 4,6 Jahre altes Mädchen mit einer juvenilen disseminierten Xanthomatose, die nüchtern völlig normale Werte für SL und Cholesterin aufwies. Bei der Nomenklatur bezogen wir uns auf THANNHAUSER, danach gehört dieses Krankheitsbild zu den normolipämischen normocholesterinämischen Lipidosen [17, 21]. Wir führten in diesem Falle eine doppelte Fettbelastung durch. Nach 12stündiger Nüchternpause wurden morgens 20 g Butter verabfolgt, 10 Std später erhielt das Kind 20 g Leinöl in Magermilchquark. Die postprandiale Lipämie überschreitet beide Male nach Höhe und Dauer die Altersnorm deutlich. Dies deutet darauf hin, daß es sich bei dieser „normolipämischen" Erkrankung wohl doch um eine generalisierte Störung des Fettstoffwechsels handelt — die xanthomatösen Hautefflorescenzen stellen nur ein leicht ins Auge fallendes Symptom dar.

Diskussion

Trotzdem es bereits mehrfach gesagt wurde, möchten wir noch einmal darauf hinweisen, daß die Bestimmung der SL nach einer fettreichen Mahlzeit natürlich keinen sicheren Aufschluß über die Fettresorption geben kann. Dies ist quantitativ nur durch Bilanzuntersuchungen möglich[4], für deren Durchführung allerdings gewisse Kautelen beachtet werden sollten[19], was durchaus nicht immer der Fall ist.

Wir haben hier einige individuelle Kurven aus einem größeren Material gezeigt, die das Verhalten der SL nach Fettbelastungen bei gesicherten Resorptionsstörungen demonstrieren. Besteht bei einer Cöliakie eine massive Steatorrhoe (Abb. 1), so kommt es nach der oralen Aufnahme von Fett nicht zu einem Anstieg der SL, weil die Resorption zu gering ist. Mit zunehmender Reparation dagegen bessert sich die Fettresorption, und die Deutung der postprandialen Lipämie kann sich nicht mehr allein

auf die Störung der Resorption beziehen. Es kommen vielmehr Faktoren jenseits der Darmwand hinzu, deren Einfluß individuell sehr unterschiedlich ist und — wenn man ein Kollektiv betrachtet — wesentlich von der Schwere und Dauer der Resorptionsstörung abhängt. Dies wird auch an den Nüchternwerten deutlich; so findet man z. B. beim Kwashiorkor unbehandelt sehr niedrige Gesamtlipid- und Cholesterinwerte. Im Laufe einer erfolgreichen Behandlung steigen die Lipide des Serums fortlaufend an[3, 10, 13].

Bei schweren Resorptionsstörungen bleibt jedoch der Anstieg der SL regelmäßig aus. Wir demonstrierten dies früher bei zwei Kindern mit kongenitaler Gallengangsatresie[20]. Dies trifft in gleicher Weise für die Pankreasfibrose im Kindesalter zu[8]. Auch beim Erwachsenen lassen sich aus dem Verlauf der postprandialen Lipämie durchaus Schlüsse ziehen[2, 6, 18]. Allerdings liegen die Dinge nicht immer so einfach, wie sie auf den ersten Blick scheinen mögen. Vielfach spielt die vorhergehende Ernährungsperiode eine wesentliche Rolle[1, 7].

Es scheint uns günstiger, den Zusammenhang zwischen Resorptionsstörung und postprandialer Lipämie so zu formulieren: Eine schwere Störung der Fettresorption führt zwar regelmäßig zu einem abnormen Ablauf der postprandialen Lipämie. Aus einem abnormen Ablauf der postprandialen Lipämie darf jedoch keineswegs ohne weitere Prüfungen auf eine Störung der Fettresorption geschlossen werden. Der Ablauf der postprandialen Lipämie spiegelt auch Transportprobleme wider[5], die bei der engen Verpflechtung gar nicht einmal primär vom Fettstoffwechsel ausgelöst sein müssen[16].

Nach unseren bisherigen Kenntnissen dürfte die Hyperlipämie bei der genuinen Lipoidnephrose zum wesentlichen Teil ein Transportproblem darstellen[12, 15]. Wie schon angedeutet, haben wir seit längerer Zeit unsere Kinder mit Lipoidnephrose grundsätzlich mit einem Cortisonderivat, in letzter Zeit Dexamethason, behandelt. Zu Beginn wurde eine Dosis von 0,3—0,4 mg Dexamethason/kg/Tag bis zur Ausschwemmung der Ödeme gegeben. Diese trat recht regelmäßig um den 10. Tag nach Therapiebeginn ein. Danach normalisierte sich zuerst der Urinbefund. SL, Cholesterin und Serumeiweiß erreichten dann innerhalb von 5—6 Wochen die Altersnorm. Nach Ödemausschwemmung, Normalisierung des Urinbefundes und des Gesamteiweißgehaltes im Serum setzen wir auf intermittierende Behandlung um. Diese Behandlung wird fortgeführt, bis insgesamt 1 Jahr seit Therapiebeginn verstrichen ist.

Die dargelegten Kurven der Abb. 4—6 machen nun deutlich, daß sowohl bei häufiger Kontrolle der SL-Nüchternwerte als auch im Verhalten der SL nach postprandialer Lipämie eine bessere Abschätzung des Krankheitsverlaufes möglich ist. Wenn eine Fettbelastung, wie sie in Abb. 6 demonstriert wird, einen pathologischen Verlauf zeigt, so dürfte dies in

diesem Falle durch die insuffiziente Transportfunktion der Plasmaproteine am zwanglosesten zu erklären sein[9, 12, 14, 15].

Das abweichende Verhalten der SL bei der disseminierten juvenilen Xanthomatose (Abb. 7), die zu den „normolipämischen" Xanthomatosen gerechnet werden muß, weist darauf hin, daß bei solchen Krankheitsbildern doch über den lokalen Befund hinausgehende Abweichungen vorliegen können.

Das Verhalten der postprandialen Lipämie nach Fettbelastung ist zwar von vielen Faktoren abhängig. Da man jedoch viele dieser Einflüsse durch übrige Untersuchungen oft ausschließen kann, bildet die Analyse postprandialer Lipämiekurven eine wertvolle Hilfe — und sei es nur als Suchreaktion. Unabhängig davon ist selbstverständlich neben der Kenntnis von Fettaufnahme und Ausscheidung grundsätzlich wichtig zu wissen, welche Abweichungen beim intravasalen Lipidtransport zu erwarten sind.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der in den vorhergehenden Mitteilungen geschilderten Methodik wird der Ablauf der postprandialen Lipämie nach Fettbelastung unter pathologischen Verhältnissen geschildert. Als Beispiele für Resorptionsstörungen verschiedenen Grades wird die SL-Kurve bei Cöliakie demonstriert. Bei der genuinen Lipoidnephrose liegt die Störung des Verhaltens der Serumlipide primär in den Abweichungen der Serumeiweiße. Dagegen dürfte der abnorme Verlauf der postprandialen Lipämie bei einer „normolipämischen" juvenilen Xanthomatose doch am ehesten in einer Störung des Fettstoffwechsels zu suchen sein. Die Möglichkeit, das Verhalten der Serumlipide bei postprandialer Lipämie als funktionelle Belastungsprobe zu verwenden, wird diskutiert.

Fräulein Hannelore Kusak danken wir für ihre bewährte technische Mitarbeit.

Literatur

[1] Albrink, M. J., and R. S. Neuwirth: Effect of previous starvation on the response of plasma lipids and free fatty acids to a fat meal. J. clin. Invest. **39**, 441—446 (1960).

[2] Brown, Ch. H., O. Glasser and E. J. Kurt: Radioactive fat absorption and clinical response of sprue to steroid therapy. Gastroenterology **36**, 760—769 (1959).

[3] Cravioto, J., C. L. de la Pena and G. Burgos: Fat metabolism in chronic, severe malnutrition: Lipoprotein in children with Kwashiorkor. Metabolism **8**, 722—730 (1959).

[4] Droese, W.: Diskussion auf der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel 1960. Mschr. Kinderheilk. **109**, 215—261 (1961).

[5] Jochims, J.: Unterschiede der alimentären Lipämie nach Genuß verschiedener Pflanzenöle. Klin. Wschr. **38**, 833—838 (1960).

[6] Kabler, J. D., W. H. Atwood jr. and R. F. Schilling: Serum turbidity following a fat meal as a test of malabsorption. J. Lab. clin. Med. **54**, 427—433 (1959).

[7] Kuo, P. T., and J. C. Carson: Dietary fats and the diurnal serum triglyceride levels in man. J. clin. Invest. **38**, 1384—1393 (1959).
[8] — and N. N. Huang: Diurnal serum triglyceride levels of children with cystic fibrosis of the pancreas. J. Pediat. **55**, 720—726 (1959).
[9] Leupold, F.: Der Transport der Fettsäuren im Blut. Med. Ernährung **1**, 215 bis 218 (1960).
[10] Macdonald, I.: Hepatic lipid of malnourished children. Metabolism **9**, 838—846 (1960).
[11] Mertens, E., u. C. Albers: Über eine Modifikation der Cholesterin-Bestimmung im Blutserum nach Schönheimer und Sperry. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **293**, 244—253 (1953).
[12] Pezold, F. A.: Untersuchungen zur Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom Klin. Wschr. **37**, 132—140 (1959).
[13] Schendel, H. E., and J. D. L. Hansen: Studie on fat metabolism in Kwashiorkor: I. Total serum cholesterol Metabolism **7**, 731—741 (1958).
[14] Schön, H.: Abtransport der Fette aus dem Blut. Vortragstagung 1960 der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e. V. in Hamburg. Fette, Seifen, Anstrichmittel **63**, 527—529 (1961).
[15] Shafrir, E.: Partition of unesterified fatty acids in normal and nephrotic syndrome serum and its effect on serum electrophoretic pattern. J. clin. Invest. **37**, 1775—1782 (1958).
[16] Siperstein, M. D.: Interrelationships of glucose and lipid metabolism. Amer. J. Med. **26**, 685—702 (1959).
[17] Thannhauser, S. J.: Lipidoses. Diseases of the intracellular lipid metabolism. 3rd Ed. New York and London: Grune & Stratton 1958.
[18] Walker, W. F., W. K. Stewart, H. G. Morgan and J. McKie: Clinical assessment of intestinal fat-absorption using radioactive fat. Brit. med. J. **1960**, 1403—1406.
[19] Weijers, H. A., E. F. Drion and J. H. van de Kamer: Analysis and interpretation of the fat-absorption coefficient. Acta paediat. (Uppsala) **49**, 615—625 (1960).
[20] Zöllner, H., u. W. Plenert: Continous registration of serum lipids in infancy and childhood and the influence of food, diseases and drugs. Intern. Symposium on „Drugs affecting lipid metabolism". Mailand 1960. Proceedings of the Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Ed. by S. Garattini & R. Paoletti pp. 466—471 Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1961.
[21] Zöllner, N.: In S. J. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart: Thieme 1957.

Oberarzt Dozent Dr. med. habil. W. Plenert und Dipl.-Chemiker H. Zöllner
Universitäts-Kinderklinik Greifswald, Soldtmannstraße 15

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 77—88 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg a. d. L.
(Direktor: Prof. Dr. Linneweh)

Grundlagen und Bedeutung der Immuntoleranz*

Von

Johannes Oehme

(Eingegangen am 21. Juli 1961)

In der Immunbiologie ist seit langem die Tatsache bekannt, daß der Organismus nach Antigenzufuhr mit der Bildung von Antikörpern antwortet. Infolge vielfältiger Ursachen, z. B. nach Röntgenbestrahlung, Corticosteroidzufuhr, schweren Erkrankungen u. a. kann diese Antikörperbildung ungenügend sein; wir sprechen dann von Anergie bzw. Hypergie.

Hierher gehört auch die medikamentös bedingte, sogenannte „Drug-induced-Tolerance", die von Schwartz u. Dameshek[19] durch Verabfolgung von Antimetaboliten wie 6-Mercaptopurin erzeugt wurde. Diese gegenüber humanem Serumalbumin geprüfte spezifische Toleranz blieb mindestens 80 Tage lang bestehen; auch durch zweimalige Gabe des gleichen Antigens — obwohl das 6-Mercaptopurin bereits abgesetzt war — konnte die Toleranz nicht durchbrochen werden. Dagegen löste die Verabreichung von Rinder-γ-Globulin die übliche Antikörperbildung aus.

Eine scheinbar fehlende Reaktion kann auch vorhanden sein, wenn der Organismus mit hohen Antigendosen überschwemmt wird. Wir sprechen dann von Immunparalyse[8]; hier werden die neugebildeten Antikörper durch das noch vorhandene Antigen neutralisiert. Die Immunantwort kann ferner unterbleiben, wenn der Organismus dazu noch nicht fähig ist. Wir wissen, daß die immunologische Reife erst im Laufe der ersten Lebenswochen erworben wird und dazu exogene Stimulierung notwendig ist[14]. Das antikörperbildende Zellsystem ist in der Embryonalzeit noch nicht ausgebildet. So kommt es, daß das Neugeborene vor, während und kurz nach der Geburt noch nicht über ein funktionstüchtiges spezifisches humorales Abwehrsystem verfügt. Kommt der Organismus während dieser Zeit mit einem Antigen in Berührung, so soll er nach Burnet[5] später unfähig sein, auf dieses gleiche Antigen mit einer Antikörperproduktion zu antworten. Diese fehlende oder reduzierte Reaktion auf Antigene wird als Immuntoleranz (IT) bezeichnet. Beim späteren Kontakt mit demselben Antigen toleriert der Organismus dieses Antigen d. h. dieses Antigen regt die Antikörperbildung nicht an, obwohl er immunologisch ausgereift ist. Kennzeichnend für die IT ist also die

* Nach einem Vortrag vor der Marburger Medizinischen Gesellschaft am 26. 6. 1961.

Abhängigkeit von der vorausgegangenen Exposition und die Spezifität gegenüber diesem Antigen.

Toleranzantigene

Zur Erzeugung einer IT wurden zahlreiche Antigene verwendet: Gewebs- bzw. Blutzellen, Mikroorganismen bzw. Toxine und besonders Proteine.

1. Gewebszellen

Die Gewebsverpflanzung von einem Körperteil auf den anderen macht keine besonderen Schwierigkeiten; das verpflanzte Stück heilt gewöhnlich leicht ein. Der Gewebsaustausch zwischen verschiedenen Individuen ist ein ganz anders gelagertes Problem. Für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet erhielten bekanntlich BURNET und MEDAWAR 1960 den Nobelpreis für Medizin. Sie erkannten, daß alle Körperzellen und Gewebe ein gewisses immunologisches Muster tragen. Individuelle Muster zeigen die gleiche Unterschiedlichkeit wie Fingerabdrücke und können ebenso gut zur Identifizierung ihrer Träger dienen. Die Unterschiede zwischen solchen Mustern sind zu fein, um durch irgendwelche bekannten chemischen Methoden demonstriert werden zu können, aber sie werden von dem außerordentlich empfindlichen Immunitätsapparat erkannt. Wenn daher mit überpflanztem Gewebe ein fremdes Muster eingeführt wird, dann wird dieses als fremd identifiziert und eine sofortige Immunreaktion ausgelöst. Nach etwa 2 Wochen wird der überpflanzte Teil, der in der Zwischenzeit angeheilt sein kann, abgegrenzt und abgestoßen. Nur genetisch nahe verwandte Individuen wie beispielsweise eineiige Zwillinge oder Mäuse aus gleichem hochgradigem Inzuchtstamm tragen genügend ähnliche Muster, um gegenseitige Gewebe anzunehmen. Es nimmt also die Fähigkeit der „Eigen"-Erkennung im immunologischen Geschehen eine Schlüsselstellung ein. Nach BURNET ist das „Eigen"-Muster genetisch bestimmt und bereits in den Primordialzellen voll entwickelt. Die „Eigen"-Erkennungsfähigkeit wird nicht vererbt, sondern während des embryonalen Lebens allmählich erworben. Er sagte voraus, daß ein fremdes Muster, das während der sensiblen Phase eingeführt wird, nach Reinjektion von dem immunitätsproduzierenden System toleriert werden würde. Diese These wurde von BILLINGHAM, BRENT u. MEDAWAR[2] experimentell geprüft und bestätigt: Mäuseembryonen erhielten Gewebszellen von einer anderen Mäuserasse. Als später Gewebe von der ursprünglichen Spenderrasse übertragen wurde, nahm die Mehrheit der vorbehandelten Mäuse die übertragenen Gewebe an, während nicht behandelte diese regelmäßig ablehnten.

Die pränatale Behandlung hatte eine immunologische Toleranz erzeugt. Die Auseinandersetzung zwischen Spender und Empfänger nach Transplantationen ist also immunallergischer Natur. Transplantate haben

antigene Wirkungen und werden als Folge eines immunologischen Prozesses zerstört; denn die kernhaltigen Zellen jedes einzelnen Menschen oder Tieres haben eine individuelle, kennzeichnende antigene Zusammensetzung. Die Lokalisation der Gewebsantigene und ihre chemische Struktur werden z. Z. von mehreren Arbeitsgruppen zu klären versucht. Dabei wurde gefunden, daß für die Auslösung der Transplantationsimmunität die Zelle als lebendige Einheit nicht notwendig ist. Zellextrakte haben die gleiche Wirkung[2b]. LEJEUNE u. ALBERT[12a] gelang es, einen Extrakt aus Epidermiszellen herzustellen, der eine Homotransplantationsimmunität erzeugt. Die chemische Analyse der aktiven Fraktion läßt vermuten, daß diese einem Aminosäuren-Polysaccharid-Komplex zugehörig ist. Bei der Zerstörung eines Homotransplantates spielen offenbar zellgebundene Mechanismen die Hauptrolle; Serumantikörper sind zwar in gewissen Zellen nachweisbar, doch ist ihre Bedeutung unklar. Diese sessilen Antikörper werden offenbar nicht in den Plasmazellen gebildet. Welche Vorgänge sich bei der Reaktion vom verzögerten Typ (Tuberkulintyp) abspielen, ist vorläufig noch unbekannt.

Insgesamt macht die Kenntnis von der immunallergischen Natur der Homotransplantationsreaktion die erfolgreichen Haut- und Organtransplantationen eineiiger Geschwister verständlich. Den Erfolg der Transplantation bestimmt also die genetische Verwandtschaft zwischen Empfänger und Spender des Transplantates. Je geringer die Verwandtschaft, desto schlechter wird das Transplantat toleriert.

Da bei Zuchtmäusen Transplantate von männlichen Tieren bei Weibchen nicht toleriert werden, dagegen ohne weiteres, wenn Transplantate von Weibchen übertragen werden, nimmt man an, daß das Y-Chromosom der männlichen Transplantatzellen die Immunreaktion auslöst, die zur Vernichtung des Transplantates führt.

Große Bedeutung kommt dem Bemühen zu, Knochenmarktransplantationen zur Behandlung von Leukämie und Strahlenschäden einzusetzen. Bei Übertragung lymphatischen Gewebes, wie Knochenmark oder Milzzellen, ist die Abwehrreaktion des Empfängers durch Erzeugung einer IT zu beseitigen (*Wirt*-Transplantat); außerdem müssen aber die Reaktionen des Transplantates gegen den Empfänger unterdrückt werden (*Transplantat*-Wirt); denn diese Reaktion ist wohl die Ursache des Sekundärsyndroms, das nach etwa 20—100 Tagen auftritt und klinisch gekennzeichnet ist durch Anorexie, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Neigung zu Infektionen und Dermatosen, hämatologisch durch Anämie und Lymphopenie und histologisch durch Aplasie des lymphatischen Systems.

Ein ähnlicher Befund, nämlich Atrophie der lymphatischen Organe und Hypertrophie des Reticulum, zeigt sich bei sog. Runt-Krankheit. Tiere die kurz nach der Geburt Erwachsenenzellen erhalten hatten, blieben im Wachstum zurück oder starben nach 20 Tagen. Das Sekundärsyndrom manifestiert sich hier durch Zwergwuchs (Runt). Das junge Tier wird zur Chimäre, indem sich die transplantierten Zellen im Knochenmark und lymphatischen Organen ansetzen.

2. Blutzellen

Wie gezeigt, können außer Gewebszellen auch Blutzellen als Antigene nach embryonalem Kontakt toleriert werden. Die erste Mitteilung über eine derartige Toleranz machte OWEN[18], der die immungenetischen Folgen vasculärer Anastomosen zwischen Rinderzellen in utero untersuchte. Dabei konnte er auf Grund serologischer Teste nachweisen, daß die meisten Rinderzwillinge bei der Geburt Erythrocytenchimären sind, indem jedes Rind in seinem Blut eigene Erythrocyten wie auch die des Zwillings aufweist, ohne gegen diese erworbenen Erythrocyten Isoagglutinine zu bilden. Diese fremden Blutzellen wirken auch später nicht als Antigene, da sie bereits im Embryonalstadium zugeführt wurden. Da auch Stammzellen der Erythropoese übertreten, werden die speziellen Erythrocyten weiterhin gebildet, deshalb dauert der Zustand des Chimärismus länger als die Überlebenszeit der übertragenen Erythrocyten. Beim Menschen ist das Phänomen des Erythrocytenchimärismus, der also durch den Nachweis zweier Erythrocytenpopulationen bei Fehlen der Isoagglutinine gegen die erworbene Erythrocytenart gekennzeichnet ist, bisher nur an drei Zwillingspaaren beobachtet worden (Lit. bei [26]).

Wir beobachteten eine partielle IT bei einem Säugling mit der Blutgruppe A 1, der wegen einer Hyperbilirubinämie am 3. Lebenstag ausgetauscht werden mußte. Schon lange ist bekannt, daß Transfusionen faktorenungleichen Blutes von Neugeborenen toleriert werden.

Für die Austauschtransfusion verwendeten wir irrtümlich B-Blut; der Austausch wurde gut vertragen. Im kindlichen Blut wurden die transfundierten B-Zellen noch 35 Tage nach der Übertragung festgestellt. Die dem Kind eigene Isoantikörperbildung von Anti-B erfolgte infolge des frühen Kontaktes mit dem B-Antigen stark verzögert. Im Alter von 9 Monaten wurde erstmalig ein Isoagglutinationstiter von Anti-B in Höhe von nur 1:2 gegenüber einem Durchschnittswert von 1:16 festgestellt.

Es lag nahe, den Einfluß mütterlicher Erythrocytenantigene auf das Kind zu prüfen, um damit eine Antwort auf die Frage der unterschiedlichen Sensibilisierbarkeit der Mütter zu erhalten. Unabhängig voneinander haben BRAMBEL u. MITCHISON (zit. n. [3]) die Vermutung geäußert, daß Rh-negative Töchter von Rh-positiven Müttern als Folge eines möglichen pränatalen Kontaktes mit dem Rh-Antigen dieses später tolerieren. Danach müßte der Rh-bedingte Morbus haemolyticus neonatorum bei Neugeborenen, die mütterlicherseits eine Rh-positive Großmutter haben, seltener auftreten, als wenn die Großmütter Rh-negativ sind. Diese Hypothesen sind allerdings durch entsprechende Nachuntersuchungen nur teilweise bestätigt worden, da die Erkrankungshäufigkeit an Morbus haemolyticus neonatorum *nicht* vom Rh-Typ der Großmutter abhängt. Dagegen scheint die Titerhöhe der Antikörper mit dem Rh-Typ der Großmutter im Zusammenhang zu stehen. Ähnliche Überlegungen wurden auch für das A-B-0-System angestellt.

Jakobowicz und Mitarbeiter[11] untersuchten den Isoagglutiningehalt der Seren von Männern der Blutgruppe 0. Dabei zeigte sich, daß 0-Söhne von A-Müttern durchschnittlich etwas niedrigere Titer von Anti-A-Agglutininen, Hämolysinen und inkomplette A-Antikörpern besaßen, als solche Söhne von 0-Müttern. Dieses Verhältnis blieb auch bestehen, wenn beide

Tabelle 1. *Anti-A-Titer von 0-Söhnen, deren Mütter die Blutgruppe 0 oder A haben, vor und nach Injektion mit Tetanustoxoid* (nach Jakobowicz und Mitarbeitern)

	Blutgruppe		Anti-A-Titer	
	Sohn	Mutter	vorher	nachher
Komplette Agglutinine	0	0	19,8	326,4
	0	A	14,8	226,3
Hämolysine	0	0	1,1	24,4
	0	A	0,8	14,6
Inkomplette Agglutinine	0	0	1,2	68,0
	0	A	0,7	21,6

Gruppen mit Tetanustoxoid, das bei unvollständiger Reinigung A-Substanz enthält, immunisiert wurden (Tabelle 1).

Daß die IT gegenüber fremden Erythrocyten sich auch negativ auswirken kann, zeigt folgender Versuch von Simonsen[20]. Spritzt man Hühnerembryonen Gänseblut, so reagieren die erwachsenen Hühner auf die Wiederinjektion von Gänseblut nicht mit Antikörperbildung. Diese Hühner werden aber gegen ein gänsepathogenes Virus empfindlich, das unbehandelte Hühner nicht krank macht.

3. Mikroorganismen

Auch Mikroorganismen können pränatal auf die Frucht übertreten. Je nach dem Zeitpunkt der Infektion resultieren daraus Aborte, Embryo- oder Fetopathien. Bisher wurden diese Folgeerscheinungen nur vom morphologischen Standpunkt aus beurteilt. Ob im Rahmen der IT auch immunologische Folgen der intrauterinen Infektion erwartet werden können, muß noch untersucht werden. Offenbar spielt auch hier neben der Dosisfrage die Pathogenität der Erreger eine Rolle. Nach Burnet[4] besitzen Erreger, die antenatal eine IT auslösen können, eine geringe Antigenität, da sonst die Frucht absterben würde.

a) Viren. Bisher kennen wir erst zwei Beispiele von IT durch Viren, nämlich das Rous-Sarkom und die lymphocytäre Choriomeningitis. Nach Traub[25] bilden Tiere, die schon in der Embryonalzeit mit dem letztgenannten Virus Kontakt hatten, später keine Antikörper dagegen. Obwohl das Virus sich ungehemmt weiter vermehrt, erkrankt das Neugeborene nur selten. Vielmehr wird die Maus erst krank, wenn sie auf das

Virusantigen immunologisch reagiert. Von besonderem Interesse für die Humanpathologie ist die Röteln-Embryopathie, die außer Katarakt Innenohrschwerhörigkeit und Herzfehler zeigt. BURNET[4] beobachtete bei 8 von 150 Kindern mit Rötelnembryopathie später typische Röteln. Dieser Befund spricht jedenfalls bezüglich des Zeitpunktes des Kontaktes dagegen, daß der intrauterine Kontakt mit dem Rötelnvirus später eine IT zur Folge hat.

b) Bakterien. Beobachtungen über eine IT gegenüber Bakterien liegen bisher nur bei Tieren vor und brachten widersprechende Ergebnisse. Nach BUXTON[6] zeigen Hühner, die während ihres embryonalen Lebens — vor dem 15. Tag der Bebrütung — mit einer abgetöteten Kultur von Salmonella pullorum infiziert wurden, eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Fähigkeit zur Antikörperbildung nach einer späteren oralen Infektion. KERR u. ROBERTSON[12] fanden, daß Kälber bis zum Alter von 4 Monaten nach einer i.m. Injektion von Trichomonas-fetus-Antigen keine Antikörper bildeten und die spätere Fähigkeit zur Antikörperbildung gegen diesen Mikroorganismus deutlich herabgesetzt wurde, wenn genügend große Dosen injiziert worden waren. STERZL u. TRUKA[24] berichteten über eine reduzierte Antikörperbildung von Kaninchen, die in den ersten Lebenstagen hohe Dosen von Paratyphus B-Antigen erhalten hatten. LINDORFER und Mitarbeiter[13] fanden bei Ratten eine partielle IT gegenüber Staphylokokkentoxoid. Die vorbehandelten Tiere zeigten niedrigere Antikörpertiter (Antihämolysin) als die Kontrollen; auch an der Haut dieser Tiere fand sich nach intracutaner Injektion des Toxins ein geringerer nekrotischer Effekt. SMITH u. BRIDGES[21] konnten dagegen beim Kaninchen mit verschiedenen bakteriellen Antigenen keinerlei Verminderung der Immunantwort hervorrufen. Auch COHN[7] konnte mittels i.v. Injektion bei 14 Tage alten Hühnerembryonen keine Toleranz gegenüber Diphtherietoxoid, Bakteriophagen T 2 und Pneumococcus Typ II erzeugen.

Wir prüften gemeinsam mit SCHWICK die Möglichkeit, eine *IT gegenüber Streptokokken* zu erzeugen. Dabei legten wir besonderen Wert darauf, das Verhalten der Antigendeterminanten (Partialantigene) durch verschiedene Tests zu erfassen. Neugeborene Kaninchen, denen am 1. Lebenstag intraperitoneal Streptokokkenmischantigen verabreicht worden war, zeigten gegenüber einem Kontrolltier (K 1) nach Reinjektion im Hämagglutinationstest gegen Streptokokkenmischantigen reduzierte Titer, dem eine Verminderung des Antistreptolysin 0-Titers im Hämolysetest entsprach. Eine spätere Reinjektion bestätigte zwar diesen Befund, zeigte aber keine IT gegenüber Streptokokkenfermenten, da die Antikörperbildung gegen Streptokinase, Streptodornase und Hyaluronidase der Versuchstiere und des Kontrolltieres sich nicht unterschieden (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Antikörper gegen Streptokokkenfermente nach i.p. Injektion von Streptokokkenmischantigen am 1. Lebenstag (1 Kontrolle)*

	Streptokinase E/ml	Streptodornase E/ml	Hyaluronidase E/ml
K 1	88	0	3600
E 77	416	0	3712
E 86	44	0	>3900

	Streptolysin 0 E/ml	Hämagglutinationstest
K 1	320	1: 16384
E 77	120	1: 1024
E 86	160	1: 2048

4. Proteine

Für die experimentelle Forschung sind von der Vielzahl der Antigene die auf ihre Brauchbarkeit zur Erzeugung einer IT geprüft wurden, die Serumproteine besonders geeignet, da sie den Vorteil haben, eine gute Kontrolle und damit eine Aussage über die Wirkung eines gut definierten Antigens zu ermöglichen. Außerdem können wir das Antigen in seiner Dosis bemessen, seinen Verbleib im Versuchstier kontrollieren und die Antikörperbildung mit dem Hämagglutinationstest nach BOYDEN (HAT) und im Geldiffusionstest nach OUCHTERLONY (OT) prüfen. Als Antigene wurden Serumalbumine und Serum-γ-Globuline vom Rind und vom Menschen sowie in eigenen Versuchsreihen mit SCHWICK auch antihämophiles Globulin vom Rind verwendet[17].

Tabelle 3. *Antikörper von vier Kaninchen, die am 3. Lebenstag (1.4.1959) je 50* mg *BSA erhalten hatten (2 Kontrollen (K_1 und K_2))*, HAT = *Hämagglutinationstest*, OT = *Ouchterlonytest*

Tier Nr.	Reinjektionen 7.—10. 7. 59		13.—16. 9. 59		1.—4. 2. 60		8.—11. 6. 60		11.—14. 10. 60	
	Untersuchungen 6. 7. 1959 HAT	29. 7. 1959 HAT	1. 10. 1959 HAT	15. 10. 1959 HAT	24. 2. 1960 HAT	OT	7. 7. 1960 HAT	OT	28. 11. 1960 HAT	OT
K_1	∅	∅	1:8	1:4096		++				
K_2	∅	∅	1:32	1:4096		++				
395	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
396	∅	∅	∅	∅	∅	∅	†			
397	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
398	∅	∅	∅	∅	∅	∅	1:32	+		

Unsere Untersuchungen, die wir im Frühjahr 1959 begannen, führten wir in der Weise aus, daß wir das Antigen neugeborenen Kaninchen intraperitoneal injizierten und später diese Tiere erneut, die Kontrolltiere erstmalig, immunisierten. Die Blutentnahme zur Antikörperbestimmung erfolgte jeweils 3 Wochen nach der letzten Injektion.

Die besten Ergebnisse erzielten wir nach Injektion von Rinderserumalbumin an Kaninchen. Mit einer am 3. Lebenstag gegebenen Dosis von je 50 mg bovinem Serumalbumin (BSA) gelang es uns, eine IT beim Kaninchen zu erreichen und fast 2 Jahre aufrecht zu erhalten (Tabelle 3). Mit der gleichen Dosis von Rinder-γ-Globulin (BGG) gelang eine IT

Tabelle 4. *Antikörper von vier Kaninchen, die am 1. Lebenstag (28. 12. 1959) je 50 mg BGG erhalten hatten (2 Kontrollen)*

Tier Nr.	Reinjektionen 2. —5. 5. 1960		2.—5. 9. 1960			
	Untersuchungen 28. 3. 1960		9. 6. 1960		23. 9. 1960	
	HAT	OT	HAT	OT	HAT	OT
K_1	∅	∅	1:256	+		
K_2	∅	∅	1:64	+		
67	∅	∅	∅	+		
68	∅	∅	1:1024	+		
69	∅	∅	∅	∅	1:64	+
70	∅	∅	∅	∅	∅	∅

nicht, lediglich eine abgeschwächte Antikörperbildung (partielle Immuntoleranz) wurde erzielt (Tabelle 4). Das gleiche Ergebnis fand sich nach Anwendung von antihämophilem Rinderglobulin (AHG). Versuche mit einem Mischantigen, das sich zu gleichen Teilen aus Rinderalbumin und Rinder-γ-Globulin zusammensetzte, ergaben erwartungsgemäß eine IT gegenüber Albumin aber nicht gegen γ-Globulin.

Tabelle 5. *Antikörper von drei Kaninchen, die am 1. Lebenstag (15. 4. 1960) je 10 bzw. 5 mg BSA mit $AL(OH)_3$-Zusatz erhalten hatten (1 Kontrolle)*

Tier Nr.	Reinjektionen 19.—22. 7. 1960		14.—17. 9. 1960		6.—9. 12. 1960		25.—28. 4. 1961	
	Untersuchungen 20. 8. 1960		14. 10. 1960		3. 1. 1961		18. 5. 1961	
	HAT	OT	HAT	OT	HAT	OT	HAT	OT
K_1	∅	∅	1:512	++	1:512	++		
80 (10 mg)	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
83 (10 mg)	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
55 (5 mg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Schließlich prüften wir den Einfluß von Adjuvantien auf die Erzeugung einer IT. Als Adjuvans verwendeten wir Aluminiumhydroxydsuspension (Gel) in 1%iger (bezogen auf Al_2O_3) steriler Lösung, das dem Antigen vor der Injektion im Verhältnis 1:5 zugesetzt wurde. Dabei zeigte sich, daß das Adjuvans wie bei der aktiven Immunisierung auch

bei der Erzeugung einer IT einen antigeneinsparenden Effekt hat. So konnten wir z. B. unter Zusatz von $AL(OH)_3$ statt mit 50 mg schon mit 5 mg BSA eine totale IT erzeugen (Tabelle 5) und diese bisher aufrecht erhalten. Bei dem Kontrolltier konnte im OT mit BSA ein starkes Immunpräcipitat nachgewiesen werden. Die IT blieb bei den vorbehandelten Tieren bestehen, obwohl wir zuletzt ein Reininjektionsintervall von 5 Monaten wählten, während wir sonst meist nach 3 Monaten reinjizierten. Denn die Dauer der IT ist vom Reinjektionsintervall abhängig. Wird nicht reinjiziert, erlischt die IT. Wir konnten eine IT gegenüber BSA über 2 Jahre aufrecht erhalten, wenn wir alle 3 Monate reinjizierten. Auch nach freiem Intervall von 5 Monaten wurden keine Antikörper gebildet, dagegen zeigten sich diese mit einem Titer von 1:2 in einem anderen Versuch nach 6 Monaten.

Entscheidende Faktoren, die die Erzeugung und Dauer der IT beeinflussen, sollen im Folgenden besprochen werden. Enge Beziehungen bestehen zwischen der Antigendosis bei Erstinjektionen und der Dauer der IT. Kaninchen, denen eine Antigendosis von mehr als 10—20 mg BSA postnatal injiziert wurde, zeigten eine IT von 87—120 Tage nach Geburt[21]. Wurden Antigendosen von 0,1 mg verabreicht, so beträgt die IT nur 47—62 Tage. Auch wir konnten in unseren Versuchen diese Dosisabhängigkeit auf molekularer Basis bestätigen[17]. Dauer und Stärke der IT waren auch bei Mäusen und Hühnern von der bei Geburt gegebenen Dosis abhängig[16].

Die Höhe der Antigendosis wiederum beeinflußt die Verweildauer bzw. die Halbwertzeit des Antigens im Organismus. Verschiedene Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, daß in einen Wirt-Organismus verbrachte Antigene dort viel länger verweilen als man früher annahm bzw. lange nach der Injektion in diesen Zellen noch in modifizierter Form nachgewiesen werden können (Lit. bei [17]).

Für die Dauer der IT ist auch die chemische Zusammensetzung des Antigens bedeutungsvoll: Je ähnlicher die strukturelle Zusammensetzung der Antigendeterminanten (Partialantigen) mit denen des Wirts ist, um so leichter dürfte eine IT mit diesem Antigen zu erzielen sein. Da die verschiedenen Serumproteine eine große Zahl von Antigendeterminanten besitzen, können die differenten nach Immunisierung mit Proteinen Anlaß zur Antikörperbildung geben. Antigendeterminanten eines Proteins sind offenbar auch für die heterologen Kreuzreaktionen verantwortlich. So vermag z. B. ein Antirinderserum vom Kaninchen mit verschiedenen Proteinen des menschlichen Serums zu reagieren. Diese Ergebnisse führten zu der wohlbegründeten Annahme, daß die Erzeugung einer IT nicht nur vom Antigen, d. h. seinen physiko-chemischen und immunologischen Eigenschaften abhängt, sondern auch vom Wirtsorganismus selbst. Deshalb bestehen auch Beziehungen zwischen Wirt und Antigen.

Schließlich sind für die Erzeugung einer IT Lebensalter und Reife bei Geburt von großer Bedeutung. Wenn neugeborenen Kaninchen eine ausreichende Menge von BSA gegeben wird, entsteht stets eine Toleranz, dagegen nicht bei Meerschweinchen[16]. Der Kontakt mit einem Antigen führt nur dann zur IT, wenn er *vor* dem Erreichen der immunologischen Reife erfolgt. Diese sensible Phase umfaßt für die einzelnen Tierarten verschiedene Zeiten. Im allgemeinen liegen diese in der Perinatalperiode: Bei der Maus liegt der Zeitpunkt der Umschlagzeit etwa bei Geburt, bei Tieren mit längerer Tragzeit, wie z. B. Meerschweinchen und Schaf früher. Bei Kaninchen liegt nach Gaben von 200 mg/kg BSA die Grenze um den 20. Lebenstag. Wann der kritische Zeitpunkt gegenüber Serumproteinen beim Menschen liegt, ist noch unbekannt; Beobachtungen hierzu liegen nur gegenüber Blutzellen vor und sind wegen der ungenügenden Spezifität nur bedingt vergleichbar.

WOODRUFF[26] injizierte zwei Neugeborenen i.m. etwa 300 Mill. Leukocyten ihres Vaters: 6 Monate später transplantierte Hautstückchen des Vaters verhielten sich bei den beiden Kindern 4 Wochen lang wie Autotransplantate; danach begannen sie sich zu kontrahieren. Dieser Verlauf kann als „Partielle Toleranz" gedeutet werden. FOWLER und Mitarbeiter [10] fanden bei sechs Neugeborenen, denen nach Austauschtransfusion am 2.—7. Lebenstag Hautstücke der Blutspender transplantiert wurden, eine Überlebenszeit dieser Transplantate bis zu 154 Tagen im Gegensatz zu einer Überlebenszeit von 30 Tagen bei einer Kontrollgruppe. ALBERT[1] fand bei zwei Mädchen noch 6 Jahre nach der Austauschtransfusion eine fast totale Toleranz gegenüber transplantierter Spenderhaut. SNYDERMAN[23] berichtet von dauerndem Erfolg, wenn er zur Transplantation menschliche Haut von Embryonen nahm, die nicht älter als 4 Monate waren.

Die bisherigen experimentellen Untersuchungen über die in der Neugeborenenzeit induzierbare spezifische IT führten zur Aufstellung verschiedener Hypothesen. So lange die Antikörperbildung noch nicht ausreichend geklärt ist, wird auch das Phänomen der IT nicht ausreichend zu klären sein. Trotzdem kommt der IT eine Bedeutung für die Klinik zu. Aus den vorgelegten Befunden ergeben sich Konsequenzen für die plastische Chirurgie, z. B. für die Durchführung von Haut- und Organtransplantationen, ferner für die immunologisch bedingten Krankheiten. Hierzu gehören zahlreiche Blutkrankheiten aller drei Zellsysteme, wie die erworbene hämolytische Anämie, die Immunothrombopenie und die immunologisch bedingte Granulocytopenie. So erklärt MEDAWAR[15] die Autoantikörperbildung als Durchbrechung der IT. Bekanntlich spielen immunologische Vorgänge eine große Rolle bei Nierenkrankheiten, Schilddrüsenerkrankungen und den rheumatischen Erkrankungen; auch den Allergien liegen immunologisch bedingte Fehlsteuerungen zugrunde. Durch Abschwächung dieser Reaktion infolge frühzeitigen Kontakts mit diesem Allergen darf man sich einen therapeutischen Erfolg erhoffen. Erste Tastversuche in dieser Richtung stellen unsere Streptokokkenuntersuchungen dar. Eine verminderte Antikörperbildung kann auch bei

allergischen Reaktionen im Verlauf von Infektionskrankheiten von Nutzen sein. Eine Abschwächung dieser Reaktion würde dazu beitragen, neuro-allergische Vorgänge, die z. B. für die Pathogenese mancher Encephalitisformen und für die Polyneuritis verantwortlich gemacht werden, zu vermindern.

Vorerst müssen wir bekennen, daß die therapeutischen Grundlagen der Immunbiologie noch nicht genügend erarbeitet sind, um diese Konzeptionen schon in die Praxis umsetzen zu können. Bis dahin muß noch viel Vorarbeit geleistet werden.

Zusammenfassung

Die fehlende oder reduzierte spezifische Reaktion auf Antigene als Folge eines perinatalen Kontaktes mit denselben wird als Immuntoleranz bezeichnet. Sie ist zeitlich begrenzt; hervorgerufen wird sie durch Gewebs- und Blutzellen, Mikroorganismen sowie durch Proteine:

1. Fortschritte in der Gewebstransplantation wurden erzielt, als man erkannte, daß die Auseinandersetzung zwischen Spender und Empfänger immunologischer Natur ist.

2. Die Erfahrungen mit Blutzellen sind geeignet, eine Antwort auf die Frage zu geben, warum bei Blutfaktoren-Unverträglichkeit die Mütter unterschiedlich sensibilisiert werden. Wir beobachteten eine Verzögerung der Bildung von β-Isoagglutininen infolge frühen Kontaktes mit B-Antigen.

3. Perinatal zugeführte Mikroorganismen und Toxine bedingen im allgemeinen keine Immuntoleranz. Eigene Versuche mit Streptokokkenmischantigen, das neugeborenen Kaninchen intraperitoneal injiziert wurde, ergaben geringe aber nicht signifikant unterschiedliche Titer für Antistreptolysin; die Antikörper gegenüber Streptokinase, Streptodornase und Hyaluronidase zeigten in beiden Gruppen keine Unterschiede.

4. Die besten Versuchsbedingungen zur Erzeugung einer Immuntoleranz erfüllen Proteine. In eigenen experimentellen Untersuchungen mit heterologen Serumproteinen konnten wir die Abhängigkeit der Immuntoleranz von der Antigendosis auf molekularer Basis, der Verweildauer des Antigens (Halbwertzeit) und von der strukturellen Gleichheit der Antigendeterminanten mit Bestandteilen des Wirtsorganismus nachweisen; auch Alter bei Erstinjektion und Reife des Tieres waren dafür bedeutsam. Schließlich zeigten wir die Abhängigkeit der Dauer der Immuntoleranz vom Reinjektionsintervall. Das in der Impfstoffherstellung bekannte Prinzip, die Antigendosis durch Adjuvanszusatz zu reduzieren, gilt auch für die Immuntoleranz.

Abschließend werden die sich aus der Immuntoleranz ergebenden Konsequenzen für die Pathogenese immunologischer und allergischer Krankheiten erörtert.

Literatur

[1] ALBERT, F.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **87**, 424 (1960).
[2] BILLINGHAM, R. E., L. BRENT and P. B. MEDAWAR: Nature (Lond.) **172**, 603 (1953). — Transplant. Bull. **5**, 377 (1958a).
— — — Nature (Lond.) **178**, 514 (1956b).
[3] BOOTH, P. M., J. DUNSFORD, J. GRANT and S. MURAY: Brit. med. J. **1953/II**, 41.
[4] BURNET, F. M.: Recent Progress in Mikrobiology, S. 251. Stockholm: Almquist & Wiksell 1959.
[5] — and F. FENNER: The Production of antibodies 2nd Ed. Melbourne: Macmillan 1949.
[6] BUXTON, A.: J. gen. Microbiol. **10**, 398 (1954).
[7] COHN, M.: Transplant. Bull. **3**, 70 (1956).
[8] FELTON, L. D., G. KAUFFMANNN, B. PRESCOTT and B. OTTINGER: J. Immunol. **74**, 17 (1955).
[9] FLAMM, H.: Wien. klin. Wschr. **72**, 912 (1960).
[10] FOWLER jr., R., W. K. SCHUBERT and C. D. WEST: Ann. N. Y. Acad. Sci. **87**, 403 (1960).
[11] JAKOBOWICZ, K., H. CRAWFORD, J. J. GRAYDON and M. PINDER: J. Haemat. **5**, 232 (1959).
[12] KERR, W. R., and M. ROBERTSON: J. Hyg. (Lond.) **52**, 253 (1954).
[12a] LEJEUNE-LEDANT, G. N., and F. H. ALBERT: Ann. N. Y. Acad. Sci. **87**, 308 (1960).
[13] LINDORFER, R. K., and P. SUBRAMANYAM: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **102**, 168 (1959).
[14] LINNEWEH, F., u. U. STAVE: Klin. Wschr. **38**, 1 (1960).
[15] MEDAWAR, P. B.: Proc. roy. Soc. B. **146**, 1 (1956).
[16] OEHME, J., u. W. BREDT: Klin. Wschr. **39**, 404 (1961).
[17] — u. G. SCHWICK: Vox. Sang. (Basel) (im Druck).
[18] OWEN, R. D.: Science **102**, 398 (1945).
[19] SCHWARTZ, R., and W. DAMESHEK: Nature (Lond.) **183**, 1682 (1959).
[20] SIMONSEN, M.: Acta path. microbiol. scand. **39**, 21 (1956).
[21] SMITH, R. T., and R. A. BRIDGES: J. exp. Med. **108**, 227 (1958).
[22] SNELL, G. D.: J. Genet. **49**, 87 (1948).
[23] SNYDERMAN, R. K.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **73**, 561 (1958).
[24] STERZL, J., and Z. TRUKA: Nature (Lond.) **179**, 918 (1957).
[25] TRAUB, E.: J. exp. Med. **64**, 183 (1936). — Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **177**, 453 u. 472 (1960).
[26] WOODRUFF, M. F. A.: Klin. Wschr. **36**, 245 (1958).

Professor Dr. J. OEHME, Marburg a. d. Lahn,
Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 89—101 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Ströder)

Abbauprodukte der Catechinamine im Harn des Kindes* **

Von

H. Zeisel

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Juli 1961)

Neben den unveränderten Catechinaminen können heute in der Produktionsstätte (sympathico-adrenales Gewebe), in Körperflüssigkeiten und im Harn auch mehrere Abbauprodukte dieser Wirkstoffe aufgefunden werden.

Als typische Vertreter der Catechinamine (= Brenzcatechinabkömmlinge) werden das Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) aufgeführt; über das Vorkommen dieser Amine im Harn des Kindes (und Erwachsenen) wurde bereits berichtet (Zeisel u. Kuschke)[45].

Es ist vor allem das Verdienst von Armstrong und Mitarbeitern[1, 2, 3, 38], auf das Vorliegen eines typischen Abbauproduktes von NA und A, die 3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure = Vanillinmandelsäure (VMS) im Harn hingewiesen zu haben. Diese Phenolsäure stellt aber bereits ein Endprodukt des Abbaues der Catechinamine dar, indem es durch Einwirkung der Monoaminoxydase aus den 3-Methoxy-Catechinaminen entsteht. Diese Methylierungsprodukte von NA und A werden, wie Axelrod[4] gezeigt hat, als erste Stufe des Abbaues der Catechinamine durch die Catechin-O-Methyl-Transferase geformt. Sie wurden (der größte Teil als Glucuronide) im Harn von Probanden mit Phäochromocytom[30] (auch im Tumor selbst)[39, 40], nach Zufuhr von markierten Catechinaminen[27, 29, 35] und auch im Normalharn aufgefunden[38]. — Axelrod et al.[6] weisen darauf hin, daß noch ein weiterer Metabolit, das 3-Methoxy-4-hydroxy-Phenylglycol im Harn (als Sulfat konjugiert) aufgefunden werden kann.

Dieser Methylierungsvorgang bewirkt bereits die biologische Inaktivierung der Catechinamine, denn die Methylate von NA sowie A entfalten keine typische Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung mehr[7]. Ob die Methylate ein anderweitiges biologisches Wirkungsspektrum haben, ist zumindestens zu diskutieren, nachdem der in den letzten Jahren aufgefundene Wirkstoff Melatonin (Antipigmenthormon) als Methylat eines anderen biogenen Amins, des Serotonins (5-Hydroxytryptamin) abgeklärt wurde[31]. Der Weg des Umbaues wurde wie folgt aufgezeigt: Serotonin —

* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

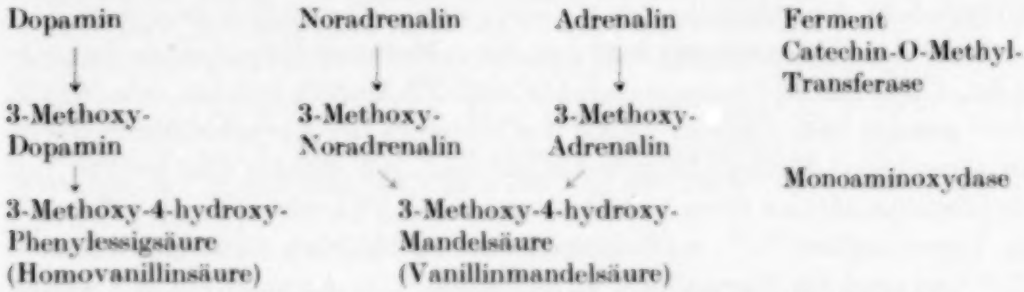
** Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. Rominger in Verehrung zum 75. Geburtstag.

N-Acetyl-serotonin — N-Acetyl-O-methyl-serotonin = Melatonin[10]. — Unlängst wurde darauf hingewiesen[13], daß die Methylate der Catechinamine doch nicht ganz frei von Wirkungen der unveränderten Catechinamine sind und Methoxydopamin sich als milde cholinergische Substanz präsentiert.

Das Dopamin (= Oxytyramin), welches auch einen Brenzcatechinabkömmling darstellt, wurde bisher nur als Zwischenprodukt beim Aufbau der Catechinamine NA und A gewertet. Es wird aber auch vermerkt, daß dieses Amin in besonderen chromaffinen Zellen gebildet wird. Diese lassen sich von den anderen chromaffinen — NA und A produzierenden — Zellen cytochemisch abgrenzen und können in verschiedenen Organen aufgefunden werden[15].

Es scheint sich beim Dopamin also doch um einen typischen Wirkstoff zu handeln, denn er[14, 19, 24], wie auch seine (dem NA und A analogen) Abbauprodukte — das Methyldopamin und die Phenolsäure 3-Methoxy-4-hydroxy-Phenylessigsäure = Homovanillinsäure (HVS) — wurden im Harn ermittelt[12, 13a, 38, 42]. In größeren Mengen wurde Dopamin, neben NA und A, beim Phäochromocytom[25, 44] und schließlich auch beim Paragangliom[33] bzw. Neuroblastom[42] aufgefunden. Zahlenmäßig überwiegt bei diesem Neoplasma die HVS als Abbauprodukt des Dopamins*.

Stellen die Phäochromocytome reife und wie schon lange bekannt, hormonal aktive Neubildungen dar, so handelt es sich bei den Neuroblastomen um unreifzellige und so (wie bisher angenommen) inkretorisch stumme Malignome des chromaffinen Gewebes. Um so bemerkenswerter sind die bei diesen Probanden in letzter Zeit erhobenen Befunde einer Vermehrung der Catechinamine und ihrer Abbauprodukte im Tumor bzw. Harn.



Schema: Abbau der Catechinamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.

In letzter Zeit wurden nun die Abbauprodukte der Catechinamine vor allem im Harn des Erwachsenen ermittelt. Umfangreicher sind die Bestimmungen der entsprechenden Phenolsäuren, welche papierchromatographisch oder kolorimetrisch[17, 18, 28, 36, 37] bzw. mittels Hochspannungselektrophorese vorgenommen wurden[42, 43]. Die Bestimmung der Meta-Catechinamine ist umständlicher und methodisch noch unzureichend ausgebaut, wurde aber auch bereits an mehreren Stellen vorgenommen[8, 9, 11, 34, 42].

* 20, 21, 26, 32, 37, 41, 42.

Studnitz bedient sich[42, 43] zum Nachweis der Metaboliten der Catechinamine der Hochspannungselektrophorese und andernorts[23] wurde darauf hingewiesen, daß sich dieses Verfahren auch zum Nachweis der Catechinamine selbst eignet.

Hier soll über den systematischen Nachweis von Metaboliten der Catechinamine im Harn des gesunden Kindes berichtet werden; es wurden vor allem die Homovanillin- und Vanillinmandelsäure im bunten Spektrum der übrigen cyclischen organischen Säuren des Harnes ermittelt. Beim Aufsuchen dieser Substanzen erwies es sich als sehr zweckmäßig, das Vorgehen mittels Hochspannungselektrophorese und Papierchromatographie zu kombinieren. Beide Methoden ergänzen sich sehr gut bei den Bemühungen um eine saubere Isolierung der genannten Säuren in einer Vielzahl von Phenol- und Indolsäuren, wie sie im Harn des Kindes ausgeschieden werden.

Untersuchungsgut

Es wurde der 24 Std-Harn von insgesamt 73 gesunden Säuglingen und Kindern sowie 10 Erwachsenen untersucht. Bei Säuglingen und Kleinkindern lagen Bettruhebedingungen vor und bei den älteren Probanden erfolgte mäßige körperliche Betätigung; größere körperliche Belastung wurde vermieden.

Der Kostplan war nicht genormt, Neugeborene erhielten Colostralmilch, ältere Säuglinge eine $^2/_3$-Säuremilch und bei den übrigen Probanden wurde eine gemischte Kost verabreicht; ein größerer Konsum von Bananen wurde vermieden.

Untersuchungsmethoden

Der über 24 Std gesammelte Harn wurde in einem dunklen Sammelgefäß, welchem zur Konservierung des Harnes einige Kristalle Thymol zugesetzt waren, aufbewahrt. Der Harn wurde nach der Sammelperiode bis zur Aufarbeitung in den Kühlschrank verbracht.

Methylate der Catechinamine im Harn. Die Extraktion dieser Verbindungen wurde einmal mit Butanol[40], dann aber auch mit Äthylendichlorid (ohne oder nach vorhergehender Hydrolyse mit β-Glucuronidase[4]) vorgenommen. Der Extrakt wurde anschließend elektrophoretisch wie auch papierchromatographisch weiter verarbeitet. Verwertbare Ergebnisse konnten nicht gewonnen werden, wenn auch entsprechende Testsubstanzen bei den Vorversuchen brauchbare und reproduzierbare Ergebnisse geliefert hatten.

Phenolsäuren im Harn. Aus dem 24 Std-Sammelharn wurden bei Erwachsenen und Kindern 3 ml, bei Säuglingen 10 ml mit 25%iger HCl auf p_H 1 (Indicatorenpapier) gebracht und zweimal mit dem doppelten Volumen Äthylacetat extrahiert. Vorheriges Hinzufügen einer gesättigten NaCl-Lösung zur Harnprobe erwies sich nicht als zweckmäßig und wurde unterlassen. Die vereinigten Extrakte wurden im Wasserbad (30—40°C) im Luftstrom zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in absolutem Äthylalkohol gelöst und wie folgt untersucht:

Hochspannungselektrophorese (Pherograph Original Frankfurt nach Wieland u. Pfleiderer). Es wurde das Papier Nr. 214 (Format 35 × 40 cm) von Macherey u. Nagel sowie der Puffer Pyridin-Eisessig-Wasser (30 : 4 : 966 v/v) mit einem p_H von 6 verwendet. Das Substrat wurde 6 cm von der Kathode entfernt in einem 2 cm breiten Streifen aufgetragen. Die Spannung betrug 1900—2000 Volt, die Stromstärke 35—60 mA und die Laufzeit $1^3/_4$ Std. Die Kühlung erreichte 0—4°C. — Der

Streifen wurde bei 80°C über 1 Std getrocknet. Von dem in 1 ml Alkohol gelösten Rückstand wurden 0,02 ml (entspricht 0,06 bzw. 0,2 ml Harn) aufgetragen.

Im Falle, daß Zonen eines ungeorteten Parallelpherogramms nach Elution weiterhin papierchromatographisch aufgetrennt werden sollten, wurden von dem jetzt in 0,1 ml Alkohol gelösten Rückstand 0,02 ml (entspricht 0,6 bzw. 2 ml Harn) aufgetragen.

Papierchromatographie. Auf Papier Wathmann 1 wurde absteigend wahlweise mit folgenden Fließmitteln aufgetrennt: Butanol-Eisessig-Wasser (8 : 2 : 2); Butanol-Pyridin-gesättigte NaCl-Lösung (50 : 50 : 100); Isopropylalkohol-Ammoniak-Wasser (8 : 1 : 1); auf Papier Macherey u. Nagel Nr. 214 absteigend mit 20%iger wäßriger KCl-Lösung.

Die alkoholische Lösung wurde im warmen Luftstrom 8 cm vom einhängenden Rand mit einer Fleckgröße von 0,75 cm Durchmesser aufgetragen.

Wurde zweidimensional chromatographiert, dann war der NaCl-Lauf der erste und der Isopropylalkohol- oder KCl-Lauf der zweite. Bei letzterem Vorgehen zeigten sich bei der Ortung der Verbindungen leider nur sehr schwach angefärbte Flecken, so daß diese Methode nur selten angewendet wurde, wenn sie auch sonst bei dieser Fragestellung zur Auftrennung der Substanzen gut geeignet war.

Die Papierchromatogramme wurden im Trockenschrank bei 80°C 1 Std lang getrocknet.

Ortung der Verbindungen. Das Anfärben wurde durch mehrere Vorgehen vorgenommen:

1. Kuppelung mit diazotiertem p-Nitranilin. Lösung A: 0,1 g p-Nitranilin in 8 ml konz. HCl gelöst und auf 100 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. B: 0,2%ige wäßrige Natriumnitrit-Lösung. C: 10%ige K_2CO_3-Lösung. — Unmittelbar vor dem Besprühen wurde ein Teil A mit 1 Teil B und 2 Teilen C gemischt und das Papier einseitig besprüht und dann luftgetrocknet.

2. Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure. — Lösung A: 0,15 g Sulfanilsäure in 8 ml konz. HCl gelöst und mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt. B: 0,2%ige wäßrige Natriumnitrit-Lösung. C: 10%ige wäßrige K_2CO_3-Lösung. Vor dem Besprühen wurden die Lösungen im Verhältnis 1 : 1 : 2 gemischt.

3. Anfärben der Azlactone (Clycin-Conjugate) mit p-Dimethylaminobenzaldehyd[18]; 4 g wurden in Essigsäureanhydrit gelöst, dann auf 100 ml aufgefüllt und einige Kristalle wasserfreien Natriumacetats hinzugefügt. Der Streifen wurde beidseitig besprüht und im heißen Luftstrom getrocknet. Bei positivem Ausfall entstehen orangegelbe Flecken.

Sämtliche Lösungen wurden im Eisschrank aufbewahrt und erwiesen sich 4 Wochen lang haltbar.

Zur quantitativen Bestimmung wurde der VMS-Fleck mit Alkohol aus dem Papier eluiert und bei 520 mμ photometriert. Bei den späteren Bestimmungen wurde ein Vergleich mit entsprechenden Standardflecken von VMS auf dem Papier vorgezogen; die Fehlerbreite erwies sich mit $\pm 10\%$ sehr gering. Die Testflecken wurden durch entsprechende Passage abgestufter VMS-Mengen in den angewendeten Systemen gewonnen. — Ebenso wurde bei der quantitativen Bestimmung von HVS vorgegangen.

Der med.-techn. Assistentin Fräulein Doris Wefringhaus danke ich für die interessierte und gewissenhafte Mitarbeit.

Die kostbaren Testsubstanzen wurden mir freundlicherweise von Herrn Privatdozent W. v. Studnitz, Zentrallaboratorium für klinische Chemie, Malmö (Schweden) und Herrn Prof. Brücke, Pharmakologisches Institut der Universität Wien (Österreich), überlassen, wofür den Herren auch an dieser Stelle gedankt sei.

Ergebnisse

Phenol- (und Indol-)säuren im Harn-Pherogramm. Das Muster dieser Verbindungen im Harn stellte sich während des Säuglings- und Kindesalters je nach Alter des Probanden verschieden dar. Die Verhältnisse des Pherogramms sind in Abb. 1 und 2 dargestellt.

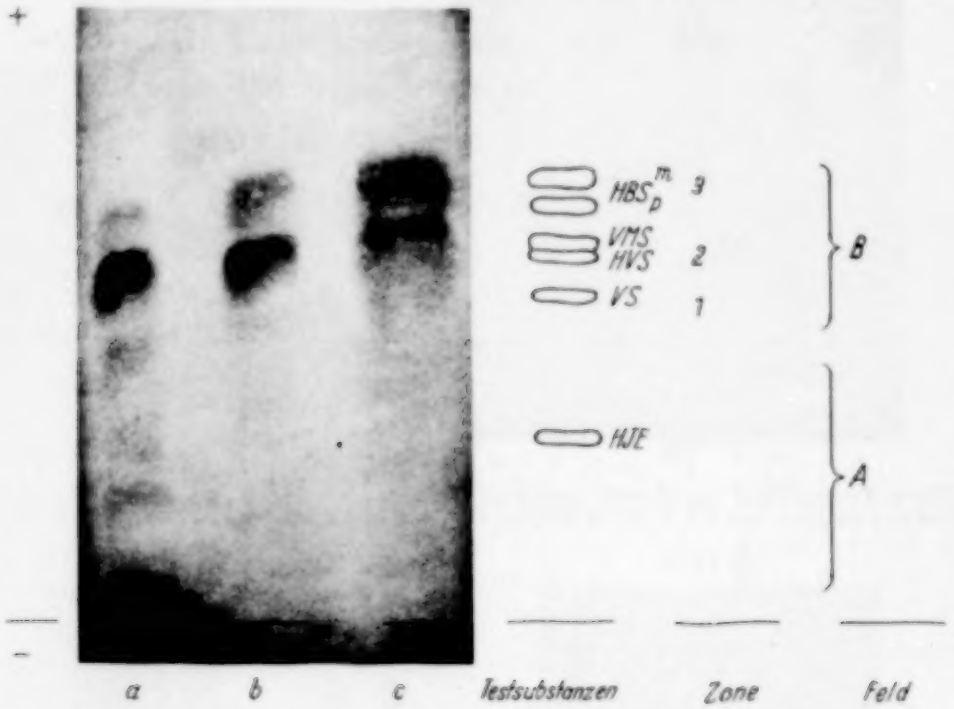


Abb. 1. Pherogramm von Phenol- (und Indol-)säuren im Harn des Säuglings. *a* = 1., *b* = 3. und *c* = 6. Lebenstag. Die Testsubstanzen sind: *VS* = Vanillinsäure, *HVS* = Homovanillinsäure, *VMS* = Vanillinmandelsäure, *HBS* = Hydroxybenzoesäure (*m*, *p*), *HJE* = 5-Hydroxy-Indolessigsäure

Legt man der Besprechung die bei der Besprühung mit diazotiertem p-Nitroanilin entstandene Farbe zugrunde, dann bleibt festzuhalten:

Das gesamte Feld von der Startlinie zur Anode, zerlegt in die Felder A und B, zeigt in A beim Neugeborenen mehrere Zonen, später (oft schon beim 3 Tage alten Neugeborenen) ist es frei; erneut ist es ausgefüllt bei älteren Säuglingen und Kindern. Bei älteren Säuglingen scheint sie um so mehr ausgefüllt zu sein, je mehr Obst und Gemüse im Kostplan enthalten sind.

In B stellen sich drei Zonen dar. In Zone 2 sind die gesuchte VMS und HVS als blauer Fleck enthalten, zusätzlich ist aber hier noch ein roter Fleck als Kappe vorhanden. Im Bereich 3 liegt ein roter und blauer Streifen vor; anfangs (1—3 Tage) ist er schwächer und später intensiver blau ausgeprägt.

Beim Neugeborenen wandert gegen die Kathode ein intensiver blauer Fleck; er ist auch bei älteren Säuglingen vorzufinden, in der Regel ist er aber hier weniger intensiv ausgeprägt.

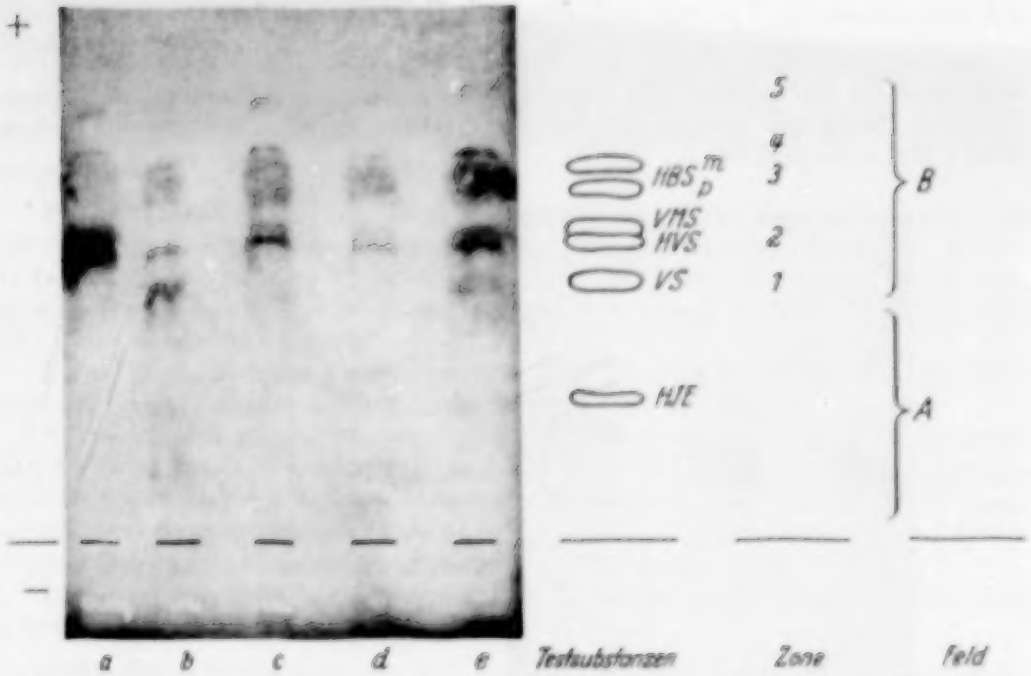


Abb. 2. Pherogramm von Phenol- und Indol-säuren im Harn des Kindes. *a*, *b*, *c*, *d*, *e* = Proband im Alter von 3, 4, 5, 10, 14 Jahren. Die Testsubstanzen sind dieselben wie in Abb. 1

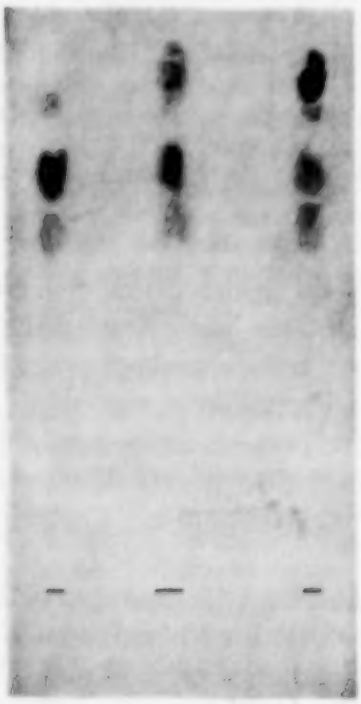


Abb. 3

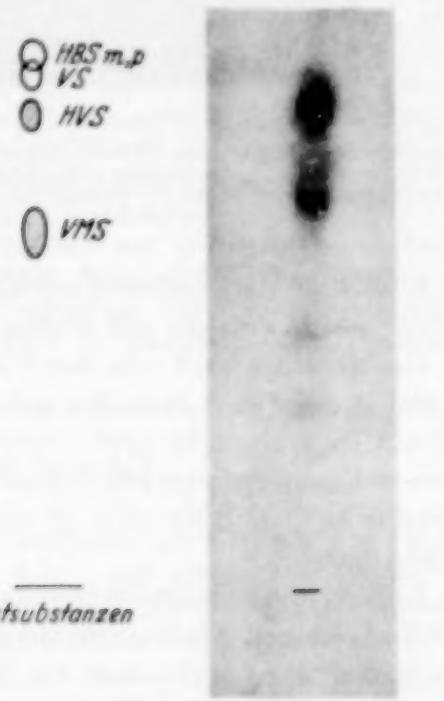


Abb. 4

Abb. 3. Chromatogramm des Feldes *B* aus Abb. 1; Eluat aus dem Parallelpherogramm, chromatographiert im System Butanol: Eisessig: Wasser

Abb. 4. Chromatogramm des Feldes *B* aus Abb. 2; sonst Vorgehen wie in Abb. 3

Abb. 2 stellt die Verhältnisse bei Kindern und Jugendlichen dar; praktisch dieselben sind auch bei Erwachsenen vorzufinden.

Das Feld zur Anode ist im Bereich A sehr reichlich mit mehreren Zonen ausgefüllt und auch das Feld B ist wesentlich bunter gestaltet, als dies bei Säuglingen der Fall ist. In Zone 2 ist die VMS sehr oft durch

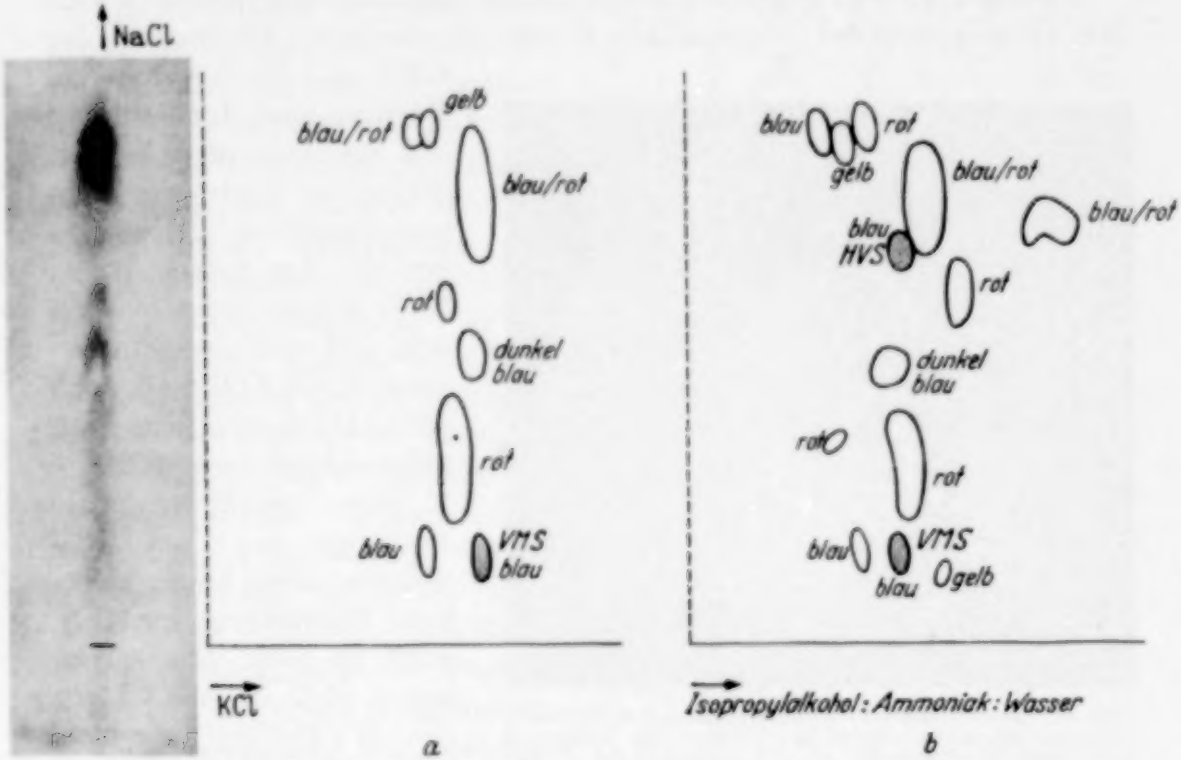


Abb. 5a u. b. Chromatogramm des Feldes *B* aus Abb. 2; in *a* das System Butanol: Pyridin: NaCl und zweidimensional B:P:NaCl/KCl, in *b* zweidimensional B:P:NaCl/Isopropylalkohol: Ammoniak: Wasser

einen intensiv blauen Fleck überlagert und jetzt ist wieder (wie beim Neugeborenen am 1. Lebenstag) eine intensiv rote Kappe aufgesetzt. Zone 3 ist rot und blau, das Rot überwiegt. Nach oben erfolgte hier eine Erweiterung um mehrere zusätzliche Zonen (4 und 5, gegebenenfalls noch mehr). Zur Kathode gewandert sind hier zwei grau-blaue Zonen aufzufinden.

Papierchromatographie in verschiedenen Systemen. Nachdem keine saubere Abtrennung der gesuchten Substanzen im Pherogramm erzielt werden konnte, wurde das Feld B aus dem nicht angefärbten Parallelpherogramm eluiert und absteigend in dem bezeichneten System chromatopherographiert.

System Butanol : Eisessig : Wasser. Die Verhältnisse sind in Abb. 3 und 4 dargestellt.

Die in Abb. 3 bei Säuglingen aufgefundene Situation läßt die VMS (blau) und die HVS (grau/blau) in einem relativ einfachen Phenolsäure-

muster gut abgegrenzt auffinden. Weniger ist das in Abb. 4 bei den Kindern und Jugendlichen der Fall. Der schon im Pherogramm die VMS überlagernde intensive violett-blaue Fleck stört hier immer noch und auch die HVS ist kaum abgegrenzt; das Muster der Säuren ist hier auch wesentlich bunter.

System Butanol : Pyridin : NaCl und zweidimensional zusätzlich KCl bzw. Isopropylalkohol : Ammoniak : Wasser. Zur besseren Abgrenzung der VMS und HVS wurde bei Kindern und Jugendlichen das Feld B in den hier aufgeführten Systemen chromatographiert (Abb. 5a und b). Im System B : P : NaCl trennt sich die VMS sehr gut von der Störsubstanz X der Abb. 4 ab, doch ist die HVS auch jetzt noch nicht sauber dargestellt.

Abb. 6. Chromatogramm (zweidimensional B : P : NaCl/Isopropylalkohol : Ammoniak : Wasser des Feldes *B* aus Abb. 2, Proband *6* (14 Jahre, ♂). *VMS* Vanillinmandelsäure, *HVS* Homovanillinsäure

Das zweidimensionale Vorgehen zeigt im KCl-System auch keine deutliche Darstellung der HVS, doch ist sehr deutlich zu sehen, daß im VMS-Fleck des B : P : NaCl-Systems eine weitere Substanz enthalten war. Das zweidimensionale Vorgehen in B : P : NaCl/Isopropylalkohol : Ammoniak : Wasser erzielt die klarsten Verhältnisse, indem VMS und HVS sehr sauber von einer Vielzahl an anderen Verbindungen abgetrennt werden.

Diesem zweidimensionalen Vorgehen wurde auch das Feld B von Säuglingen unterworfen. Es ergab sich, daß zwar noch mehr Substanzen zur Darstellung kommen als im System Butanol : Eisessig : Wasser, die Abgrenzung der VMS sowie HVS aber bereits im letzteren System eine vollständige war und keinerlei Überlagerung durch andere Substanzen hier vorliegt.

Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure. Bei Säuglingen wurde sie so ermittelt, wie aus den Abb. 1 und 3 zu ersehen ist. Das Feld B des unbesprühten Parallelpherogramms wurde eluiert und im System Butanol : Eisessig : Wasser absteigend chromatographiert.

Bei Kindern und Jugendlichen wurde das eluierte Feld B zweidimensional in B : P : NaCl/Isopropylalkohol : Ammoniak : Wasser absteigend chromatographiert. Die Laufstrecke in B : P : NaCl-System wurde bei

diesem Vorgehen hier etwas kürzer gehalten als in Abb. 5a und b dargestellt ist. Das dabei gewonnene typische Fleckmuster wird in Abb. 6 aufgezeigt.

Die mit dieser Art von Vorgehen aufgefundenen Werte im Harn des Kindes und Erwachsenen sind in der Tabelle aufgeführt.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, steigen die Mengen der im 24 Std-Harn eliminierten 3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure (= Vanillinmandelsäure) von absolut geringen Zahlen im Laufe des Kindesalters an; sehr ausgiebig ist der Anstieg im Verlaufe des Säuglingsalters. Relativ — pro Kilogramm Körpergewicht — ist die Ausscheidung dieses Metaboliten im Säuglingsalter sehr hoch — am höchsten gegen Ende des Säuglingsalters. — Bemerkenswert ist eine transitorisch hohe Ausscheidung am Ende der ersten Lebenswoche.

Die 3-Methoxy-4-hydroxy-Phenylessigsäure, das Umwandlungsprodukt des Dopamins wird auch im Laufe des Kindesalters in ansteigend größerer Menge im Harn eliminiert. Die Werte sind beim Säugling und Kleinkind höher als die der Vanillinmandelsäure. So ergibt sich, daß beim Säugling relativ viel von diesem Metaboliten im Harn vorliegt; hier ist der höchste Wert auch gegen Ende des Säuglingsalters vorzufinden.

Bemerkenswert ist auch hier die transitorisch hohe Ausscheidung am Ende der ersten Lebenswoche.

Tabelle. Die Vanillinmandelsäure als Abbauprodukt der Catechinamine Noradrenalin sowie Adrenalin und die Homovanillinsäure als Abbauprodukt von Dopamin im Harn des Kindes und Erwachsenen

Alter der Probanden	Tage		Wochen		Monate			Jahre			
	1	3	6—8 1 Woche	2	3—4 1 Monat	2—3	6—12 1 Jahr	2—5	6—10	11—15	20—30
Mittleres Körpergewicht in kg	3,3	3,0	3,3	3,4	3,5	5,0	8,0	13	25	40	80
Vanillinmandelsäure im 24 Std-Harn in μ g (Mittelwert)	60	150	270	170	190	300	600	600	980	1300	3200
pro kg Körpergewicht	18	50	80	50	54	60	83	46	40	32	40
Anzahl der Probanden	5	5	8	6	7	6	8	10	8	10	10
Homovanillinsäure im 24 Std-Harn in μ g (Mittelwert)	—	80	700	—	280	450	800	670	550	900	3500
pro kg Körpergewicht	—	27	210	—	80	90	100	52	22	23	43

Paarlinge der Phenol- und Indolsäuren im Harn. Als Conjugate werden im Harn solche mit Schwefel- oder Glucuronsäure bzw. mit Glutaminsäure oder Glykokoll eliminiert. Letztere können als Azlactone nachgewiesen werden. Im Pherogramm konnten im Feld B zwei solcher Verbindungen aufgefunden werden in Zone 2 und 3. Auch in den Chromatogrammen konnten über diese beiden Flecken hinaus keine weiteren dargestellt werden.

Wurde der Harn nach salzsaurer Hydrolyse (25%ige HCl aa 1 Std im Rückflußkühler) extrahiert und dann „aufgearbeitet", so war keinerlei Azlactonfärbung in Zone 2 mehr vorhanden, doch stellte sie sich unverändert in Zone 3 dar; es dürfte sich hier also um kein Glykokollconjugat handeln. — Das Muster der cyclischen organischen Säuren war nach der Hydrolyse deutlich verändert: die Oxy-Benzoesäuren hatten deutlich zugenommen, die VMS war nicht mehr nachweisbar und die HVS war bereits im Pherogramm sehr deutlich abgegrenzt dargestellt.

Diskussion der Ergebnisse

Im Harn des Menschen wird eine Vielzahl von cyclischen organischen Säuren und deren Paarlinge (mit Glucuron- oder Schwefelsäure bzw. Glykokoll oder Glutamin) ausgeschieden. Nach den Angaben von Armstrong[3] et al. sind es beim Erwachsenen etwa 40 Substanzen. Sie sind nur zum geringen Teil endogen, zum überwiegenden Teil aber exogenen Ursprungs. Letztere werden entweder schon mit der Nahrung (gegebenenfalls auch als Medikament) zugeführt, oder sie entstehen durch die Bakterienflora des Darmes aus Vorstufen in der Nahrung.

Das Aufsuchen einer bestimmten cyclischen organischen Säure in diesem Heer von Substanzen stellt somit große Anforderungen an die Methodik; viele dieser Verbindungen haben ja oft nur eine gering unterschiedliche Struktur und können schwer voneinander abgegrenzt werden.

Die ursprüngliche zweidimensionale Papierchromatographie dieser Substanzen[3] wurde an anderer Stelle[18] bereits modifiziert, indem der Harn vor der Extraktion einer milden Säurehydrolyse unterworfen wurde; so kann ein die Vanillinmandelsäure störender Fleck eliminiert werden. Auch bei Anwendung der Hochspannungselektrophorese können mehrere Substanzen den Nachweis der VMS störend beeinflussen und einen zusätzlichen Lauf des Eluates aus einem Parallelstreifen des Erstlaufes erforderlich machen. Studnitz[42] führt aus, daß diese zusätzliche Maßnahme nicht selten sogar für die Abtrennung der endogenen Phenolsäuren VMS und HVS erforderlich sei, da sie bei typischem Vorgehen (p_H 6) sehr eng beieinander liegen.

Uns erwies sich die kombinierte Anwendung dieser beiden genannten Verfahren als sehr zweckmäßig:

1. Der Harnextrakt enthält neben den cyclischen organischen Säuren auch geringe Mengen anderweitiger — neutraler oder alkalischer — Verbindungen. Bei Anwendung der Hochspannungselektrophorese werden

die Säuren des Extraktes von den restlichen — störenden — Verbindungen abgetrennt.

2. Im gewonnenen Pherogramm sind die einzelnen Gruppen der Säuren bereits gut in Zonen aufgeteilt und die gesuchten Phenolsäuren — VMS und HVS — „ausgesiebt", aber doch noch nicht sauber dargestellt.

3. Wenn nach elektrophoretischer „Vortrennung" die entsprechende Zone eines unentwickelten Parallelpherogrammes eluiert und auf Papier chromatographiert wird, dann lassen sich die gesuchten Substanzen in einem jetzt nurmehr einfachen Säuremuster ganz sauber darstellen. Bei Auftragen des Gesamtextraktes zur Papierchromatographie ist eine viel stärkere Überlagerung der gesuchten Säuren vorhanden, als nach Beseitigung des Gros der störenden Säuren durch vorhergehende Auftrennung des Extraktes mittels Hochspannungselektrophorese.

Das mit diesen Verfahren im Harn ermittelte Muster der cyclischen organischen Säuren ist beim jungen Säugling weniger bunt als beim Kinde und Erwachsenen; das dürfte mit dem unterschiedlichen Kostplan der Probanden zusammenhängen.

Die Vanillinmandelsäure als Abbauprodukt der Catechinamine NA und A wird im Harn beim Säugling und Kinde in absolut geringer, relativ aber größerer Menge ausgeschieden als beim Erwachsenen. Nachdem dies auch für die Catechinamine selbst zutrifft[45], dürfte die Produktion dieser Wirkstoffe beim Kinde relativ größer sein als beim Erwachsenen.

Die relativ größere Ausscheidung der Catechinamine im Harn des Kindes[45] ist also nicht durch unzureichende Inaktivierung dieser Verbindungen bedingt. Das wurde auch durch ein anderes Vorgehen wahrscheinlich gemacht: injiziert man Neugeborenen Adrenalin s.c., dann werden im 24 Std-Harn nur 0—1,8% davon wiedergefunden[22], ein Befund, wie er in dieser Situation auch beim Erwachsenen erhoben werden konnte.

Für die Homovanillinsäure, dem Abbauprodukt von Dopamin, sind dieselben Feststellungen zu treffen: Relativ mehr liegt im Harn des Kindes vor. Die Unterschiede sind hier noch deutlicher als bei der VMS, so daß sich die berechtigte Frage erhebt, ob nicht trotz sorgfältiger Anwendung mehrerer Nachweismethoden doch noch eine weitere Säure beim Säugling „mitbestimmt wurde".

Zusammenfassung

Im Harn des Kindes und Erwachsenen wurden die Phenolsäuren Vanillinmandelsäure (3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure) und Homovanillinsäure (3-Methoxy-4-hydroxy-Phenylessigsäure) als Abbauprodukte der Catechinamine Noradrenalin und Adrenalin bzw. Dopamin bestimmt.

Nach Extraktion wurde die erste Auftrennung der in einer Vielzahl vorliegenden cyclischen organischen Säuren mittels Hochspannungselektrophorese vorgenommen und anschließend die typische Zone eines

Parallelpherogramms papierchromatographisch weiter aufgetrennt; so konnten die beiden gesuchten Phenolsäuren sauber dargestellt werden.

Das Muster der Phenol- und Indolsäuren im Harn ist beim Kinde und Erwachsenen bunter als beim jungen Säugling.

Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure werden beim Säugling und Kinde im Harn in absolut geringerer, relativ (pro kg Körpergewicht) aber größerer Menge ausgeschieden als beim Erwachsenen.

Literatur

[1] Armstrong, M. D., and A. McMillian: Fed. Proc. **16**, 146 (1957).
[2] — — and K. N. F. Shaw: Biochim. biophys. Acta **25**, 422 (1957).
[3] — K. N. F. Shaw and P. E. Wall: J. biol. Chem. **218**, 293 (1956).
[4] Axelrod, J.: Science **126**, 400 (1957).
[5] — Physiol. Rev. **39**, 751 (1959).
[6] — K. I. Kopin and J. D. Mann: Biochim. biophys. Acta **36**, 576 (1959).
[7] — and M.-J. Laroche: Science **130**, 800 (1959).
[8] — S. Senoh and B. Witkop: J. biol. Chem. **233**, 697 (1958).
[9] — and R. Tomchik: J. biol. Chem. **233**, 702 (1958).
[10] — and H. Weissbach: Science **131**, 1312 (1960).
[11] Bertler, A., A. Carlsson and E. Rosengreen: Clin. chim. Acta **4**, 456 (1959).
[12] — and E. Rosengren: Experientia (Basel) **15**, 10 (1959).
[13] Champagne, J., A. D'Iorio and A. Beaulnes: Science **132**, 419 (1960).
[13a] Carlsson, A., M. Lindquist, T. Magnusson and B. Waldeck: Science **127**, 471 (1958).
[14] Euler, U. S. v., and S. Hellner: Acta physiol. scand. **22**, 101 (1951).
[15] Falck, B., N. A. Hillarp and A. Torp: Nature (Lond.) **183**, 267 (1959).
[16] Gaffney, G. W., K. Schreier, N. Differante and K. J. Altmann: J. biol. Chem. **206**, 695 (1954).
[17] Gitlow, S. E., S. Khasis, G. Cohen and M. Mendlowitz: Clin. Res. **7**, 237 (1959).
[18] — M. Mendlowitz, S. Khasis, G. Cohen and J. Sha: J. clin. Invest. **39**, 221 (1960).
[19] Goldstein, M., A. J. Friedhoff and C. Simmons: Experientia (Basel) **15**, 80 (1959).
[20] Graham, J. D. P.: Nature (Lond.) **183**, 1733 (1959).
[21] Greenberg, R. E., and L. I. Gardner: Pediatrics **24**, 683 (1959).
[22] — — J. clin. Endocr. **20**, 1207 (1960).
[23] Gross, W., and E. Ambs: Naturwissenschaften **47**, 179 (1960).
[24] Holtz, P., K. Credner u. W. Koepp: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **200**, 356 (1942).
[25] Hoobler, S. W., A. Agrest and R. J. Warzynski: 46 Annual meeting of the Amer. Soc. clin. Invest. Atlantic City, J. Y., 3. May, 1954.
[26] Isaacs, H., M. Medaline and W. M. Politzer: Brit. med. J. **1959/I**, 401.
[27] Kirshner, N., C. McGoodall and L. Rosen: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **98**, 627 (1958).
[28] Kraupp, O., H. Stormann, H. Bernheimer u. H. Obenaus: Klin. Wschr. **37**, 76 (1959).
[29] La Brosse, E. H., J. Axelrod and S. S. Kety: Science **128**, 593 (1958).
[30] — — and A. Sjoerdsma: Fed. Proc. **17**, 386 (1958).

[31] Lerner, A. B., J. D. Case and R. V. Heinzelmann: J. Amer. chem. Soc. **81**, 6084 (1959).
[32] Mason, G. A., J. Hart-Mercer, E. J. Millar, B. Strang and N. A. Wynne: Lancet **1957/II**, 322.
[33] McMillan, M.: Lancet **1956/II**, 284.
[34] Pisano, J. J.: Clin. chim. Acta **5**, 450 (1960).
[35] Resnik, O., J. M. Wolfe, H. Freemann and F. Elmadjian: Science **127**, 1116 (1958).
[36] Robinson, R., J. Ratcliffe and P. Smith: J. clin. Path. **12**, 541 (1959).
[37] Sandler, M., and C. R. J. Ruthven: Lancet **1959/II**, 114 u. 1034.
[38] Shaw, K. N. F., A. McMillan and M. D. Armstrong: J. biol. Chem. **226**, 255 (1957).
[39] Sjoerdsma, A., W. M. King, L. C. Leeper and S. Udenfriend: Science **127**, 876 (1958).
[40] — L. C. Leeper, L. L. Terry and S. Udenfriend: J. clin. Invest. **38**, 31 (1959).
[41] Stickler, G. B., G. A. Hallenbeck and E. V. Flock: Proc. Mayo Clin. **34**, 548 (1959).
[42] Studnitz, W. v.: J. Clin. Lab. Invest. **12**, Suppl. 48 (1960).
[43] — and A. Hansson: J. Clin. Lab. Invest. **11**, 101 (1959).
[44] Weil-Malherbe, H.: Lancet **1956/II**, 282.
[45] Zeisel, H., u. H. J. Kuschke: Klin. Wschr. **37**, 1168 (1959).

Privatdozent Dr. med. H. Zeisel, Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 102—136 (1961)

Aus der Pädiatrischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Weber)

Über das Verhalten des Blutdrucks von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und in Ruhe*

II. Mitteilung

Zur Frage einer Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen unter Berücksichtigung des Amplitudenfrequenzproduktes bei Arbeit

Von

Joseph Rutenfranz, Theodor Hellbrügge, Elisabeth Keilhacker und Rüdiger Hocke

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Juli 1961)

In der vorhergehenden Mitteilung haben wir über das Verhalten des Blutdruckes bei Arbeit von Kindern und Jugendlichen berichtet. Darin konnte gezeigt werden, daß der absolute systolische und diastolische Druck auch bei Arbeit ab der Präpubertät die bekannte Altersabhängigkeit zwischen älteren und jüngeren Kindern aufweist. Die Blutdruckamplitude und der systolische Druckzuwachs zeigten sich jedoch ausschließlich von der verlangten Leistung und nicht von der körperlichen Leistungsfähigkeit oder dem Lebensalter abhängig. Deutliche Altersabhängigkeiten fanden sich dagegen in den Veränderungen der Pulsfrequenz.

Auf Grund dieser Ergebnisse erschien es zweifelhaft, ob eine Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen im Kindesalter möglich ist. Da in der Pädiatrie aber eine Reihe von Methoden zur Prüfung der Regulationsfähigkeit und Leistungsbreite des Herzkreislaufsystems gebräuchlich sind, welche die Veränderungen des Blutdrucks berücksichtigen, erschien es angebracht, nach einem Einblick in die zu dieser Frage vorliegende Literatur über eigene Versuche mit einem in der Arbeitsphysiologie des Erwachsenen eingeführten Pulsfrequenz-Blutdruck-Index an Kindern zu berichten. Dabei soll insbesondere zu den Möglichkeiten und Grenzen einer Leistungsbeurteilung mit Hilfe von Blutdruckmessungen an Kindern Stellung genommen werden.

* Herrn Prof. Dr. med. E. Schiff zum 70. Geburtstag gewidmet.

I. Funktionsproben zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen nach Angaben in der Literatur

Das Verhalten des Blutdrucks ist in den letzten Jahrzehnten verschiedentlich zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Kindern herangezogen worden. Allerdings wurden diese Blutdruckmessungen zumeist nicht isoliert gewertet, sondern in komplexe Indices unter Berücksichtigung von Pulsfrequenz oder EKG-Veränderungen mit einbezogen. Solche Indices lassen sich im wesentlichen danach unterteilen, ob ausschließlich Blutdruck-Ruhewerte verwendet wurden, ob man die Reaktion des Blutdrucks auf orthostatische Veränderungen prüfte, oder ob das Verhalten des Blutdrucks während bzw. nach einer körperlichen Arbeit Berücksichtigung fand. Je nachdem, ob es sich bei den verlangten Leistungen um im physikalischen Sinn definierte Belastungen handelt oder ob der Arbeitsversuch nur in Kniebeugen, Laufen u. ä. bestand, kann man darüber hinaus die Funktionsprüfungen noch in solche mit definierten und undefinierten Belastungen unterteilen.

1. Ruheblutdruck und körperliche Leistungsfähigkeit

Brouha u. Heath untersuchten, inwieweit allein aus den Blutdruck-Ruhewerten auf die körperliche Leistungsfähigkeit eines Organismus geschlossen werden könne. Zu diesem Zweck verglichen sie bei 129 Schülern sowie 18 gut trainierten Sportlern die Ruhewerte ihres Blutdrucks mit ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte mit Hilfe des sog. physical fitness-index, der im wesentlichen auf dem Verhalten der Pulsfrequenz in der Erholungsphase nach Beendigung einer Arbeit auf der Tretbahn beruht. Auf Grund der Leistungswerte nach diesem Index teilten die Autoren ihr Untersuchungsgut in vier Leistungsgruppen ein. Sodann bestimmten sie bei jeder Versuchsperson den Blutdruck sowohl im Liegen unter Grundumsatzbedingungen als auch im Sitzen.

Bei einem Vergleich der Ruhewerte des im Liegen bzw. Sitzen gemessenen Blutdrucks in den einzelnen Leistungsgruppen zeigte sich, daß der systolische Blutdruck in allen Leistungsgruppen gleichmäßig zwischen 100 und 140 mm Hg streute. Auch ein Vergleich des mittleren systolischen Ruheblutdrucks der Leistungsschwachen und der hochtrainierten Sportsleute ergab keinen signifikanten Unterschied. Dieser Befund läßt sich ergänzen durch Beobachtungen von Herxheimer. Bei seinen grundlegenden Untersuchungen über die Entwicklung des Trainingszustandes stellte er fest, daß der Ruheblutdruck nicht vom Trainingszustand, sondern von der Trainings*phase* abhängig war. So fand er bei scharf trainierenden jugendlichen Sportruderern eine zeitweilige Erhöhung des Ruhedrucks bis auf 140 mm Hg, die nach Abschluß dieses Trainingsabschnitts wieder auf normale Werte zurückging. Aus diesen Beobachtungen läßt sich schließen, daß der Blutdruck unter Grundumsatzbedingungen oder im Sitzen bei Kindern und Jugendlichen nicht als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit verwendet werden kann.

Auch der von Schneider angegebene Leistungsindex stützt sich u. a. auf Ruhewerte des Blutdrucks. Hierbei werden Puls und Blutdruck im Liegen und Stehen bestimmt; außerdem wird die Pulsfrequenz nach einem Step-Test (Besteigen eines 18 inch hohen Stuhles fünfmal in 15 sec) gemessen. Die Veränderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck werden nach einem bestimmten Schlüssel mit „Punkten" bewertet. Hierbei erhalten niedrige Pulszahlen in Ruhe, geringe Erhöhungen der

Pulsfrequenz nach dem Aufstehen und nach dem Step-Test möglichst hohe Punktzahlen. Auch eine Erweiterung der Blutdruckamplitude beim Übergang vom Liegen zur aufrechten Körperhaltung um mehr als 8 mm Hg wird mit hohen Punktzahlen bewertet.

Diesem Bewertungssystem liegt die Auffassung zugrunde, daß die als optimal angesehenen Anpassungsreaktionen des Organismus in Ruhe, während des Stehens und bei leichter Arbeit mit möglichst hohen Punktzahlen bewertet werden sollen. Den Blutdruckveränderungen kommt in diesem Schema allerdings nur eine geringe Bedeutung zu, da der mögliche Punktzuwachs durch die Bewertung des Blutdruckverhaltens nur 3 von maximal 18 Punkten umfaßt. Als große Fehlerquelle bleibt dabei jedoch zu berücksichtigen, daß die Blutdruckveränderungen zwischen liegender und sitzender Stellung üblicherweise nicht mit der optimalen Manschettenbreite bestimmt werden, so daß bei Verwendung zu breiter Manschetten der mögliche Druckzuwachs bei Kindern scheinbar sehr klein ist.

Eine Prüfung des Schneider-Index auf Grund parallel angestellter Untersuchungen mit Hilfe anderer klinischer Methoden, wie sie von Feil, Petti u. Park durchgeführt wurden, ergab außerdem, daß der Informationswert des Index über die Herz-Kreislauf-Reserve bei Patienten mit bekannten Erkrankungen des Herzens bzw. Kreislaufs nur sehr gering ist. Ebenso konnten Taylor u. Brown sowie Dill nachweisen, daß der Schneider-Index nur für einen Vergleich ausgesuchter Leistungsgruppen geeignet ist, bei der Beurteilung der individuellen körperlichen Leistungsfähigkeit jedoch versagt, da insbesondere die verlangten Leistungen zu klein und nicht genau genug definiert sind.

2. *Das Blutdruckverhalten beim Orthostaseversuch*

Turner hat, angeregt durch Beobachtungen von Field und Mitarbeitern sowie Lawrence und Mitarbeitern, 1927 erstmals den Vorschlag gemacht, das Verhalten von *Pulsfrequenz und Blutdruck im Stehen* zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit heranzuziehen. Nach einer längeren Ruhezeit im Liegen, die bis zum Erreichen konstanter Puls- und Blutdruckwerte eingehalten wurde, ließ er die Versuchspersonen 15 min lang ruhig stehen. Während dieser Zeit führte er eine ununterbrochene Kontrolle der Pulsfrequenz und des Blutdrucks durch und beobachtete beide Funktionen im Anschluß an den Stehversuch noch einige Minuten bei Ruhe im Liegen.

Nach dem Verhalten von Blutdruck und Puls unterschied Turner zwei Leistungsgruppen. Beobachtete er während des Stehversuchs ein Ansteigen des systolischen Blutdrucks, ein geringfügiges Ansteigen des diastolischen Wertes und eine Steigerung der Pulsfrequenz, ausgehend von 50—60 in Ruhe um nicht mehr als 10 Schläge/min, so schloß er daraus auf ein harmonisches Kreislaufverhalten. Eine hohe Ruhefrequenz im Liegen, ein Abfallen des systolischen Blutdrucks, ein starkes Ansteigen des diastolischen Wertes, eine Einengung der Blutdruckamplitude auf weniger als 20 mm Hg, und eine Pulsfrequenzerhöhung um mehr als 10 Schläge/min hielt er dagegen für Zeichen einer unausgeglichenen Kreislaufregulation beim aufrechten Stehen, weil in diesen Fällen häufig ein Kollaps bzw. eine Nausea während des Stehversuchs auftrat. Turner hielt also eine geringfügige Verkleinerung der Blutdruckamplitude während des Stehversuchs für normal, während eine starke Einengung der Amplitude und eine deutliche Steigerung der Pulsfrequenz als Zeichen einer Kreislaufregulationsstörung angesehen wurden.

Mit Hilfe dieses Turner-Testes haben Schneider u. Crampton versucht, die körperliche Leistungsfähigkeit von fünf Jungen im Alter zwischen 9 und 13 Jahren zu beurteilen. Dabei zeigte es sich, daß alle Kinder außerstande waren, 15 min lang ruhig in aufrechter Haltung zu stehen. Nach einigen Minuten eines steady state von Pulsfrequenz und Blutdruck erfolgte ein Anstieg der Pulsfrequenz, ein Anstieg des

diastolischen und ein Abfall des systolischen Blutdrucks, was bei allen Kindern mit einem Schweißausbruch gekoppelt war, so daß der Stehversuch wegen der Gefahr des Kreislaufkollapses abgebrochen werden mußte.

Der 1932 von SCHELLONG in die Herz-Kreislauf-Diagnostik eingeführte Test zur Regulationsprüfung des Kreislaufs entspricht in seinem ersten Teil dem Turner-Test. Nach einer Ruhezeit im Liegen von 3—5 min Dauer läßt man die Versuchsperson 5—8 min lang in bequemer Haltung neben dem Ruhebett stehen, wobei beide Beine gleichmäßig belastet werden sollen. Während des Liegens und sofort nach dem Stehen mißt man Blutdruck und Pulsfrequenz im Minutenabstand. Das Verhalten des Blutdrucks und der Pulsfrequenz bei aufrechter Stellung dient dabei als Zeichen für die „Regulation in der Peripherie und durch das Nervensystem", soll aber keinen Anhaltspunkt für Herzerkrankungen geben können.

Nach Untersuchungen von SCHELLONG u. HEINEMEIER an 16 Erwachsenen änderte sich der systolische Blutdruck während des Stehens gegenüber dem Wert im Liegen im Mittel nicht und fiel höchstens bis um 15 mm Hg ab, der diastolische Blutdruck blieb ebenfalls im Mittel gleich oder stieg nur um wenige mm Hg an. Die Pulsfrequenz nahm beim Übergang von liegender zu stehender Stellung im Mittel um 17 Schläge zu. SCHELLONG u. LÜDERITZ waren allerdings der Meinung, daß „der Herzfrequenz keine wesentliche Bedeutung bei der Regulation im Stehen zukommt".

Als pathologische Abweichungen der Kreislaufregulation im Stehversuch unterschied SCHELLONG (1931, 1932, 1933, 1936) eine hypotone und hypodyname Form. Die *hypotone* Form fand er bei Patienten „mit starken Krampfadern und mit labilem vegetativem System, die zu Kollapsen neigen". Hierbei „vermindert sich die zirkulierende Blutmenge im Stehen z. T. beträchtlich bis auf 20%. Durch vermehrte Blutgeschwindigkeit versucht der Kreislauf das Minutenvolumen aufrechtzuerhalten, was aber bei starker Verminderung der Blutmenge nicht mehr gelingt. Bemerkenswert ist die starke Pulsbeschleunigung im Stehen bei Kranken mit Krampfadern. Bei dem Präkollaps ist die ungenügende Anpassungsfähigkeit des Venensystems an der Regulationsstörung hauptsächlich schuld; bei vermindertem systolischem Blutdruck im Stehen ist der diastolische gleich oder etwas erhöht" (SCHELLONG 1932).

Die hypotone Form tritt somit in klassischer Weise bei Krampfadern auf, wobei die anatomischen Veränderungen an den Venen ein Versacken des Blutes in der Peripherie begünstigen. In abgeschwächter Weise findet sich dieses Symptom auch bei vegetativen Dysregulationen, wobei die Gefäße in der Peripherie ebenfalls zu weit gestellt bleiben, so daß es auch hier zu einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge kommt.

Die *hypodyname* Form hat primär mit dem Gravitationsschock des Stehversuches nichts zu tun. Hier wirkt nämlich nach SCHELLONG (1931) als auslösendes Agens der Fehlregulation jede körperliche Arbeit und damit auch das Stehen. Diese spezielle Störung wurde zwar bereits im Jahre 1925 von BRADBURY u. EGGLESTON als „postural hypotension" bei Patienten mit Impotenz und Anhidrosis (wahrscheinlich Kranke mit Sheehan-Syndrom) beschrieben, doch machten spätere Untersucher (SCHIRGER und Mitarbeiter) besonders darauf aufmerksam, daß die arterielle Hypotension selbst bei Arbeit im Liegen auftritt, so daß hier die *Arbeit* und nicht die Körperlage als entscheidende Größe angesehen werden muß.

Diese besondere Form der Kreislauffehlregulation wurde von SCHELLONG 1931 auch bei Patienten mit gesicherter hypophysärer Kachexie und Zwischenhirnstörungen beschrieben. Sie besteht nach SCHELLONG (1931) in einer *„Störung der Kreislaufregulation gegenüber Arbeit, die durch Blutdruckabfall und manchmal auch durch Starre der Herzfrequenz charakterisiert ist* und sich durch Zufuhr von Vorderlappensubstanz vermindern oder sogar beseitigen läßt."

Eine hypodyname Form der Kreislaufregulationsstörung bzw. eine „postural hypotension" besteht somit nicht, wenn nur im Stehversuch ein Absinken des systolischen und diastolischen Druckes auftritt, sondern nur dann, wenn dieses Phänomen auch im Arbeitsversuch nachzuweisen ist. Dabei findet sich meist ein sofortiges Absinken des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach Arbeitsbeginn auf nicht mehr meßbare Werte mit Kollaps des Patienten, so daß man fast von einem „Arbeitskollaps" sprechen könnte.

In späteren Veröffentlichungen (1936) hat Schellong die Bezeichnung „hypodyname Kreislaufregulationsstörung" jedoch nicht nur für dieses klar definierte Symptom gebraucht, sondern auch auf Veränderungen angewandt, bei denen nur im Stehversuch — etwa bei manchen Hypothyreosen — kein sofortiges aber ein langsames und kontinuierliches Absinken des systolischen und diastolischen Blutdruckes beobachtet wurde und sie als leichtere Formen der hypodynamen Regulationsstörung bezeichnet. Da aber auch im Präkollaps (Schellong u. Heinemeier 1933b) bei der hypotonen Form der Kreislaufregulationsstörung ein gleichzeitiges Absinken von systolischem und diastolischem Blutdruck im Stehversuch auftritt, halten wir es nicht für erwiesen, daß diese leichteren Formen der hypodynamen Regulationsstörung nicht mit einem relativ langsam verlaufenden Präkollaps einer hypotonen Regulationsstörung identisch sind. Eine endgültige Entscheidung hierüber wird man jedoch nur auf statistischem Wege herbeiführen können, wofür sich das von Schellong bereitgestellte Material jedoch leider nicht verwenden läßt.

Somit ist nur die hypotone Form eine *orthostatische* Kreislaufregulationsstörung im eigentlichen Sinne, während die hypodyname Form eine Fehlregelung des Kreislaufes auf die Führungsgröße „Arbeit" im Regelkreis darstellt.

Wir sind darum der Auffassung, daß man sich von den bildhaften qualitativen Änderungen der Kreislaufregulation im Stehversuch frei machen und die quantitativen Veränderungen der einzelnen Meßgrößen unter Berücksichtigung statistischer Kautelen ganz in den Vordergrund stellen sollte.

Bei einer solchen Betrachtungsweise haben auch Brehm und Wezler auf Grund von physikalischen Kreislaufanalysen erhebliche Bedenken gegen die Verwendung der Begriffe „hypotone" bzw. „hypodyname" Regulationsstörung bei Stehversuchen angemeldet. Die Einwände dieser Autoren stützen sich nicht nur auf ihre eigenen Untersuchungen, sondern auf eine umfassende Literaturübersicht bezüglich des Kreislaufverhaltens im Orthostaseversuch, wie sie seit den Beobachtungen von Lindhard im Jahre 1913 von zahlreichen Autoren publiziert wurden. In ihren Versuchen an 16 männlichen Studenten fanden Brehm u. Wezler bei passivem Aufrichten aus liegender Stellung, wenn man die Ruhewerte gleich 100% setzte, daß der systolische Blutdruck auf 96% ± 9% absank, der diastolische Druck auf 112% ± 11% anstieg, die Blutdruckamplitude auf 66% ± 23% des Wertes im Liegen absank und die Frequenz auf 132% ± 20% anstieg. Aus diesen Blutdruckveränderungen ließen sich jedoch keine bindenden Rückschlüsse auf das Verhalten der maßgeblichen Kreislaufgrößen — Herzminutenvolumen, peripherer Widerstand und elastischer Widerstand — ziehen, so daß eine Einteilung in funktionelle (nervöse hypodyname) oder anatomische (hypotone) Regulationsstörungen mit Hilfe von Blutdruckmessungen nicht möglich war. Außerdem wiesen die Autoren darauf hin, daß die von Schellong vorgeschlagene Stehzeit von 8 min viel zu kurz war, um trotz deutlicher Verminderung des Herzminutenvolumens und starker

subjektiver Beschwerden bei einer Gruppe von Patienten erkennbare Blutdruckveränderungen hervorzurufen. Die orthostatische Belastung sollte darum wenigstens 20 min dauern. Auch fiel das von SCHELLONG angegebene Beispiel einer hypotonen Kreislaufregulationsstörung nach den Messungen der genannten Autoren noch durchaus in den Bereich des normalen Verhaltens, wenn man die vorkommenden Standardabweichungen berücksichtigte. BREHM u. WEZLER schlugen darum vor, die irreführenden und daher abzulehnenden Bezeichnungen „hypoton" bzw. „hypodynam" zu verlassen und durch die Bezeichnungen „orthostatisch stabil", „labil" oder „insuffizient" zu ersetzen, welche den früher von SCHELLONG u. HEINEMEIER (1933b) angegebenen Abstufungen: gute Regulation, ausreichende Regulation, Präkollaps, weitgehend entsprechen.

Trotz dieser kritischen Analyse der Orthostasereaktion an Erwachsenen werden die von SCHELLONG vorgeschlagenen Begriffe in der Kinderheilkunde bis heute noch weiter verwendet (z. B. EWERBECK u. WECHSELBERG), obschon bisher keine an einem ausreichenden Untersuchungsgut gewonnenen Normwerte bezüglich der normalen, hypotonen oder hypodynamen Regulation für die einzelnen kindlichen Altersstufen vorliegen.

Nur KIRCHHOFF hat die von SCHELLONG vorgeschlagene Einteilung verlassen und an 80 Kindern beiderlei Geschlechts und gleichen Reifungsstandes eine sogenannte „normale kindliche Kreislaufregulation" beim Stehversuch gegenüber pathologischen Abweichungen der Kreislaufregulation abzugrenzen versucht. Danach kommt es im Kindesalter beim Übergang vom Liegen zum Stehen normalerweise nur zu geringfügigen Änderungen der Pulsfrequenz und der Blutdruckwerte: Der systolische Blutdruck fällt mit 10—15 mm Hg etwas stärker als bei Erwachsenen ab, der diastolische Druck nimmt zu, die Pulsfrequenz steigt um 10 bis 20% des Ausgangswertes an.

Als *orthostatische Labilität* bezeichnet KIRCHHOFF auf Grund seiner Untersuchungen an Kindern stärkere Schwankungen der Puls- und Blutdruckwerte sowie eine Einengung der Blutdruckamplitude bis auf 15—20 mm Hg und einen Anstieg der Pulsfrequenz um 30—40 Schläge.

Von einer *Kreislaufregulationsstörung* sprach KIRCHHOFF erst, wenn es beim Stehversuch zum Kreislaufversagen kam oder wenn die Blutdruckamplitude durch stärkeres Absinken des systolischen und Ansteigen des diastolischen Drucks einmal oder mehrfach auf 15 mm Hg und darunter eingeengt wurde.

Um das Verhalten der Kreislaufregulation in den verschiedenen Entwicklungsstufen näher zu analysieren, untersuchte KIRCHHOFF bei jeweils 40 Kindern der Reifestufen K, KP, P und PR im Sinne von SCHMIDT-VOIGT Puls und Blutdruck während des Stehversuchs. Dabei zeigte sich, daß die Kinder (K) ebenso wie die Pubertierenden (P bzw. PR) in 55—77% eine normale Kreislaufanpassung aufwiesen, während sich in der Präpubertät (KP) in 80% pathologische Regulationen zeigten.

3. Das Blutdruckverhalten im Arbeitsversuch

a) Leistungsbeurteilung durch Blutdruckmessungen bei undefinierten Belastungen. Da Stehversuche keine Aussagen über Funktionsreserven bei körperlicher Arbeit zulassen, berücksichtigen verschiedene Leistungsprüfungen das Verhalten des Blutdrucks während oder nach Belastungen. So besteht der sog. zweite Teil des Schellong-Tests, welcher im Prinzip bereits 1919 von SCHRUMPF als „Herzfunktionsprüfung" angegeben wurde, in der Registrierung von Puls und Blutdruck im Anschluß an einen

Arbeitsversuch, in welchem „der Untersuchte eine Treppe von 25 Stufen zweimal hinauf- und hinunterlaufen muß in einem Tempo, das er selbst als ziemlich schnell empfinden und das ihn einigermaßen anstrengen soll" (Schellong u. Lüderitz). Da die verlangte Leistung auf Grund dieser Testanweisung unkontrollierbar weit streuen muß, verzichteten Schellong u. Lüderitz auf eine Angabe von Normwerten und erläuterten das „normale Verhalten" von Puls und Blutdruck an Einzelbeispielen. Hiernach soll unmittelbar im Anschluß an das Treppenlaufen nur ein mäßig hoher Anstieg des systolischen Blutdrucks, ein geringfügiger Abfall des diastolischen Druckes und eine Steigerung der Pulsfrequenz stattfinden. Alle diese Größen sollen dann in gerader Linie innerhalb 2 min wieder die Ausgangswerte erreichen.

Bei Untersuchungen an 50 gesunden Kindern im Alter zwischen 10 und 14 Jahren fand Nitsch unter Berücksichtigung sowohl des Stehversuchs als auch der Belastungsprobe nach Schellong bei 43 Kindern eine „normale" Kreislaufregulation im Sinne des für Erwachsene aufgestellten Normverhaltens. Die übrigen 7 Kinder zeigten hypotone oder hypodyname Regulationsstörungen, wobei der Typ der Regulationsstörung bei Kontrollen nicht konstant blieb, sondern sogar Normalverläufe vorkamen.

Bei weiteren 30 vegetativ stigmatisierten Kindern, von denen insgesamt 58 Versuche gewonnen werden konnten, zeigten nach Angabe von Nitsch nur 25 Regulationsproben von 13 Kindern ein normales Verhalten. Bei den übrigen Kindern traten hypotone oder hypodyname Regulationsstörungen auf, ohne daß der pathologische Regulationstyp konstant geblieben wäre, vereinzelt traten sogar auch hier wieder Normalverläufe auf.

Wie schwierig es ist, bei einer für den Erwachsenen entwickelten Funktionsprobe aus den dort geltenden Normalwerten auf das „normale" Verhalten des Kreislaufs von Kindern zu schließen, zeigte sich insbesondere bei von Rieger durchgeführten Untersuchungen mit dem Rothschuh-Test. Da man von einem funktionstüchtigen Kreislauf erwartet, daß das Herzminutenvolumen bei Belastung mehr über eine Vergrößerung des Schlagvolumens als über eine Steigerung der Frequenz erreicht wird, forderte Rothschuh für einen gesunden Kreislauf, daß die prozentuale Steigerung der Blutdruckamplitude nach 10 Kniebeugen größer sein müsse als die der Pulsfrequenz.

Während Ohr dieses Verhalten in 78% bei 32 Erwachsenen fand, wiesen nach Rieger von 28 Jugendlichen im Alter zwischen 13 und 16 Jahren nur 32% und von 28 Kindern im Alter zwischen 9 und 12 Jahren nur 18% eine derartige Kreislaufregulation auf. Man kann aus solchen Ergebnissen wohl schwerlich schließen, daß Kinder häufiger Kreislaufregulationsschwächen aufweisen als Erwachsene, sondern darf wohl feststellen, daß sie anders auf Arbeit reagieren als Erwachsene.

Das Ausführen von Kniebeugen, Treppensteigversuche ohne Zeitbegrenzung und ähnliche undefinierte Belastungsformen lassen nun aber generell keine vergleichbaren Aussagen über die Leistungsfähigkeit verschiedener Personen zu. Dies gilt insbesondere für das Kindesalter, in welchem das Leistungsverhalten sich praktisch mit jedem Lebensjahr ändert (Rutenfranz u. Hettinger). Aus diesem Grunde hat man sich seit längerem bemüht, auch für das Kindesalter die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit an Hand von definierten Belastungsformen durchzuführen.

b) Leistungsbeurteilung durch Blutdruckmessungen bei definierten Belastungen. Die einfachste Form einer definierten Belastung stellt zweifellos das Besteigen einer Stufe mit vorgeschriebener Geschwindigkeit dar. Bei einem solchen Step-Test läßt sich nämlich die geleistete Arbeit je Zeiteinheit unter Berücksichtigung von Stufenhöhe und Körpergewicht leicht berechnen. Wohl das älteste Verfahren dieser Art ist der sog. Master-Step-Test, wie er von Master u. Oppenheimer 1929 angegeben wurde. Master ging dabei von der Beobachtung aus, daß Erwachsene, wenn sie in $1\frac{1}{2}$ min je 20mal zwei Stufen von je 32,8 cm Höhe hinauf- und hinunterstiegen, hinreichend angestrengt wurden und eine deutliche Kreislaufreaktion zeigten. Er machte dabei die Beobachtung, daß bei gesunden erwachsenen Personen systolischer Blutdruck und Pulsfrequenz am Ende der Arbeit deutlich erhöht waren, jedoch nach 2 min die Ruhewerte wieder erreichten.

Da Master bestrebt war, einen Test für alle Lebensalter zu schaffen, bemühte er sich, für jede Altersstufe vergleichbare Belastungen dadurch zu schaffen, daß er in allen Altersstufen die Arbeitszeit konstant hielt und die Häufigkeit der Treppenbesteigung variierte. Aus Untersuchungen an 59 Männern und 56 Frauen im Alter zwischen 10 und 74 Jahren berechnete er unter Verwendung multipler Korrelationen Normwerte der zu leistenden Arbeit für bestimmte Alters-, Geschlechts- und Gewichtsgruppen. Durch Division dieser Normwerte durch das Körpergewicht des Prüflings errechnete sich hieraus die Frequenz, mit der die Stufen in der vorgeschriebenen Zeit bestiegen werden mußten. Dabei sollen auch beim gesunden Kind Pulsfrequenz und Blutdruck innerhalb von 2 min wieder zum Ausgangswert zurückkehren.

Während der Master-Step-Test vor allem in Amerika bei Erwachsenen eine große Verbreitung gefunden hat, sind uns einschlägige Untersuchungen an Kindern nicht bekannt geworden. Nur Graser hat kürzlich darauf hingewiesen, daß die verlangten Leistungen für Kinder zu klein seien, um eine echte Aussage über die Leistungsfähigkeit zuzulassen und daß sich die Testergebnisse bei vergleichenden Untersuchungen am selben Kind nicht reproduzieren ließen. Vermutlich aus dem gleichen Grund hat man mehrfach versucht, den Master-Step-Test zu modifizieren.

Eine bekannte Modifikation dieser Art stellt der Harward-Step-Test dar. Hier wurde die Stufenhöhe auf 51 cm erhöht, die Arbeitszeit auf 5 min ausgedehnt und die Frequenz der Stuhlbesteigung auf 30/min erweitert. Der Harward-Step-Test wurde ursprünglich von Gallagher u. Brouha unter Berücksichtigung des Verhaltens der Pulsfrequenz entwickelt. Später haben Cullumbine, Bibile, Wikramanayake u. Watson ein Verfahren angegeben, in welchem nur Blutdruckwerte verwendet werden.

Die Berechnung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte dabei nach der Formel:

$$\text{Fitnes index (blood pressure)} = \frac{\text{Arbeitsdauer in sec} \times 100}{\text{Summe des systolischen Blutdrucks der 1., 2. und 3. min nach Arbeitsende}}$$

Da dieser dimensionslose Index bei Untersuchungen von 7000 Personen im Alter zwischen 10 und 40 Jahren keine systematische Abhängigkeit vom Lebensalter aufwies, wird man seinem Aussagewert für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit allerdings nur geringe Bedeutung beimessen können.

Hettinger u. Rohdal schlugen daher vor, diesen Stufentest zu modifizieren und dabei gleichzeitig die Höhe der Stufe jeweils von der Beinlänge der einzelnen Versuchspersonen abhängig zu machen. Die Stufenhöhe wurde jeweils so bemessen, daß sich beim Ersteigen der Stufe für alle Versuchspersonen der gleiche Hüft- und Kniewinkel von insgesamt 210° ergibt. Die notwendige Höhe der Stufe kann aus einem Nomogramm abgelesen und auf 0,5 cm genau eingestellt werden. Mit Hilfe dieses modifizierten Stufentests untersuchten Hettinger u. Rohdal 975 Versuchspersonen zwischen 8 und 74 Jahren. Die Versuchspersonen arbeiteten nach dem Takt eines Metronoms und erstiegen 2 min lang die Stufe mit einer Steiggeschwindigkeit von 25/min. Pulsfrequenz und systolischer Blutdruck wurden in Ruhe und nach der Belastung registriert. Die erste Messung erfolgte sofort nach Beendigung der Arbeit (10—15 sec), die zweite folgte 2 min nach der Belastung und die 3. in der 5. min nach Beendigung der Arbeit.

Aus diesen Werten berechneten die Autoren einen Index nach der Formel:

$$\text{Index} = \frac{\text{„Summe“}}{\text{mkg/Stufe}} \times 100.$$

Die „Summe“ wird dabei aus folgenden Werten berechnet:

$$\frac{(R_1 - R_r) + (R_2 - R_r) + (R_5 - R_r)}{4} + (P_1 - P_r) + (P_2 - P_r) + (P_5 - P_r).$$

In dieser Formel bedeuten:

R_r = Systolischer Blutdruck in Ruhe,
R_1 = Systolischer Blutdruck direkt nach der Belastung,
R_2 = Systolischer Blutdruck 2 min nach der Belastung,
R_5 = Systolischer Blutdruck 5 min nach der Belastung,

P_r = Pulsfrequenz (gemessen für 15 sec) in Ruhe,
P_1 = Pulsfrequenz (gemessen für 15 sec) direkt nach der Belastung,
P_2 = Pulsfrequenz (gemessen für 15 sec) 2 min nach Belastung,
P_5 = Pulsfrequenz (gemessen für 15 sec) 5 min nach der Belastung.

Die Leistungsfähigkeit ist um so größer, einen je kleineren Wert der Index erreicht.

Hettinger u. Rohdal konnten in ihren Untersuchungen eine deutliche Abhängigkeit des Index von Alter und Geschlecht der Versuchspersonen feststellen. Der Index für männliche Versuchspersonen war in allen Altersgruppen im Mittel besser als der Index für weibliche Personen. Bei einem Vergleich der Indices der einzelnen Altersgruppen zeigte sich bei den Jungen zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr eine deutliche Zunahme der Leistungsfähigkeit. Bei den Mädchen erfolgte diese rasche Steigerung der Belastungsfähigkeit bereits zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr. Bei beiden Geschlechtern blieb der Index im mittleren Alter gleich und fiel im höheren Alter wieder zu schlechteren Werten ab. Der von Hettinger u. Rohdal entwickelte Stufentest spiegelt somit die altersbedingten Unterschiede der körperlichen Leistungsfähigkeit gut wider. Gewisse Schwierigkeiten bereitet aber die Dimensionslosigkeit des Index und die Tatsache, daß die bei Kindern verwendeten Blutdruckmanschetten in ihrer Breite nicht dem jeweiligen Oberarmumfang angepaßt wurden, woraus sich gewisse Verschiebungen der Normwerte ergeben dürften.

Der Nachteil aller bis jetzt besprochenen Funktionsprüfungen mit definierten Belastungen liegt darin, daß das Körpergewicht in die Berechnung der Indices mit eingeht und dadurch ein direkter Vergleich der einzelnen Indices über die jeweilige Leistungsgruppe hinaus erschwert wird. Man war daher seit langem um die Entwicklung von Funktionsprüfungen bemüht, deren Ergebnis vom Körpergewicht der Versuchsperson unabhängig ist. Da bei einer Arbeit am Fahrradergometer die Leistung weder vom Körpergewicht noch von der Körpergröße abhängig ist, hat man diese Arbeitsform in letzter Zeit vermehrt zur Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit herangezogen.

So entwickelten Lehmann u. Michaelis unter Verwendung des Kroghschen Fahrradergometers ein Verfahren, das mit Hilfe von Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen eine genauere Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit erlauben sollte. Sie gingen dabei von der zuerst von Erlanger u. Hooker dargelegten Vorstellung aus, daß das Produkt aus Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz — Amplitudenfrequenzprodukt genannt — als relatives Maß für die Höhe des Minutenvolumens angesehen werden könne. Dabei nahmen sie an, daß ein Organismus um so leistungsfähiger sei, je größer die Belastung ist, bei der ein bestimmtes Herzminutenvolumen erreicht wird.

Ließen die Autoren nun Jugendliche mit steigenden Belastungen am Fahrradergometer arbeiten, so zeigte sich, daß das Amplitudenfrequenzprodukt oft zuerst nur wenig anstieg, um dann zu einem individuell sehr verschiedenen Zeitpunkt rasch in die Höhe zu gehen. Dies war meist dann der Fall, wenn das Amplitudenfrequenzprodukt einen Wert von 10000 erreichte. Aus diesem Grunde schlugen Lehmann u. Michaelis vor, als Maß der Leistungsfähigkeit diejenige Belastung zu verwenden, bei der unter steigender Arbeitsschwere am Fahrradergometer ein Grenzamplitudenfrequenzprodukt vom Wert 10000 erreicht wurde. Auf Grund ihrer Untersuchungen an rund 70 Mädchen im Alter von etwa 17—18 Jahren fanden die Autoren eine sehr enge Rangkorrelation zwischen dem Testergebnis und einer Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die Sportlehrerinnen der Mädchen. Lehmann hat darum neuerlich vorgeschlagen, die Bestimmung dieses Grenzamplitudenfrequenzproduktes zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu verwenden.

Überblickt man die vorliegende Literatur über Blutdruckmessungen im Kindesalter bei körperlicher Arbeit im Zusammenhang, so zeigt sich, daß die Möglichkeit einer Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen unterschiedlich beurteilt wird.

Um zu entscheiden, welchen Aussagewert Blutdruckmessungen für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit haben, erschien es darum wünschenswert, einen auf Blutdruckmessungen aufbauenden Index der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Kindern verschiedener Altersstufen genauer zu untersuchen. Von den uns bekannten Indices hielten wir hierfür auf Grund theoretischer Überlegungen die Bestimmung des Amplitudenfrequenzproduktes nach Lehmann u. Michaelis relativ am besten geeignet, da nur bei diesem Index eine genau definierte Belastung am Fahrradergometer verlangt wird. Die Verwendung genau definierter Belastungen erschien uns zur Klärung dieser Frage aber darum besonders wichtig, weil wir in einer vorangegangenen Mitteilung zeigen konnten, daß die Größe der Blutdruckamplitude bei Arbeit im wesentlichen von der Größe der ausgeführten Leistung abhängig ist.

II. Eigene Untersuchungen

1. Methodik

Unsere Untersuchungen führten wir an den gleichen 95 Knaben und 100 Mädchen im Alter von 10—18 Jahren durch, welche an unseren früheren Experimenten (s. I. Mitteilung) beteiligt waren. Unser Untersuchungsgut war so zusammengestellt, daß wir für die Altersgruppen 10., 12., 14., 16. und 18. Lebensjahr für Jungen und Mädchen jeweils eine auswahlfreie Stichprobe von 20 Kindern bildeten. Wie wir in der vorangegangenen Mitteilung zeigen konnten, waren die von uns untersuchten Jugendlichen hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht als repräsentativ für die durchschnittlichen Verhältnisse in der heutigen Jugend anzusprechen.

Die Kinder und Jugendlichen ließen wir an einem Fahrradergometer nach E. A. MÜLLER arbeiten, dessen Belastung bei 60 Pedalumdrehungen/min kontinuierlich um 1 mkp/sec in jeder Minute anstieg. Vor Beginn der Untersuchung ließen wir keine Leerbewegungen im Sinne eines warming up ausführen, die Kinder mußten vielmehr sofort mit der von 0 mkp/sec aus ansteigenden Belastung beginnen. Vor und während des Versuchs registrierten wir die Pulsfrequenz auf photoelektrischem Wege mit Hilfe eines Pulszählers nach MÜLLER u. HIMMELMANN, der am Ende jeder Minute die Pulsfrequenz automatisch aufdruckte. Der Blutdruck wurde mit einem Quecksilbermanometer nach dem Korottkoffschen Verfahren jeweils am Ende jeder Arbeitsminute registriert. Hierzu wurde der linke Arm kurz von der Lenkstange abgehoben, um Störgeräusche, wie sie sich als Körperschall sonst vom Fahrradergometer auf den Arm übertrugen, möglichst zu reduzieren. Die Breite der Blutdruckmanschette wählten wir stets so aus, daß sich unter Berücksichtigung des Oberarmumfanges eine möglichst große Annäherung an die sog. optimale Manschettenbreite im Sinne von ROBINOW und Mitarbeitern ergab.

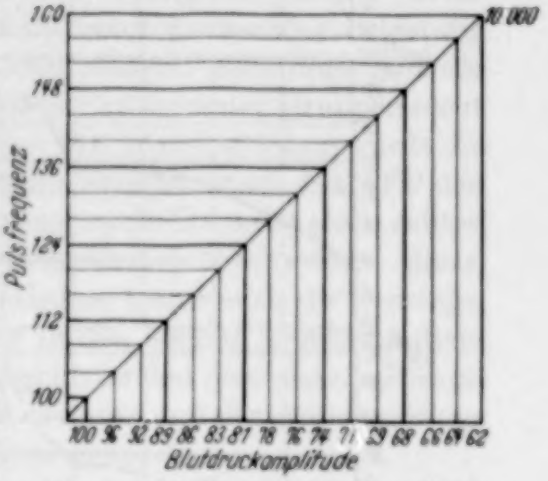


Abb. 1. Nomogramm zur Errechnung des AFP vom Wert 10000 (nach LEHMANN u. MICHAELIS)

Während des Arbeitsversuchs wurde am Ende jeder Minute das Amplitudenfrequenzprodukt errechnet. Um diesen Vorgang zu vereinfachen, bedienten wir uns des in Abb. 1 dargestellten Nomogramms, das von LEHMANN u. MICHAELIS angegeben wurde. Die Arbeit wurde von den Kindern wenigstens bis zum Erreichen eines Amplitudenfrequenzproduktes (AFP) vom numerischen Wert 10000 ausgeführt. Trat dieser Wert bei augenfällig leistungsstarken Kindern bereits in den ersten Minuten auf, so wurde weitergearbeitet und der Verlauf noch beobachtet. Sank das AFP in solchen Fällen wieder ab, was meistens der Fall war, so arbeiteten die Kinder und Jugendlichen, bis das AFP kontinuierlich stieg und zu einem späteren Zeitpunkt den Wert 10000 aufwies. Da das AFP am Ende einer Minute nur selten den Wert 10000 erreichte, ermittelten wir diejenige Belastung, bei welcher dieser Wert erreicht worden sein mußte auf graphischem Wege durch Interpolation der nächstliegenden Werte.

2. Ergebnisse

a) Veränderungen des Amplituden-Frequenz-Produktes (AFP) bei kontinuierlich steigender Belastung in verschiedenen Altersstufen. Da wir in unseren Untersuchungen, wie in der I. Mitteilung näher ausgeführt wurde, keine signifikanten Unterschiede der Blutdruckamplitude, wohl aber charakteristische Differenzen bezüglich der Pulsfrequenz zwischen den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen fanden, war zu erwarten, daß die Veränderungen des AFP im wesentlichen vom Verhalten der Pulsfrequenz bestimmt sein würden.

Wie die Abb. 2 auf den ersten Blick zeigt, traf dies insofern zu, als das AFP in allen Altersgruppen im Mittel linear mit der Leistung zunahm, der Anstiegsgradient aber, wie die Pulsfrequenz, deutliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede aufwies.

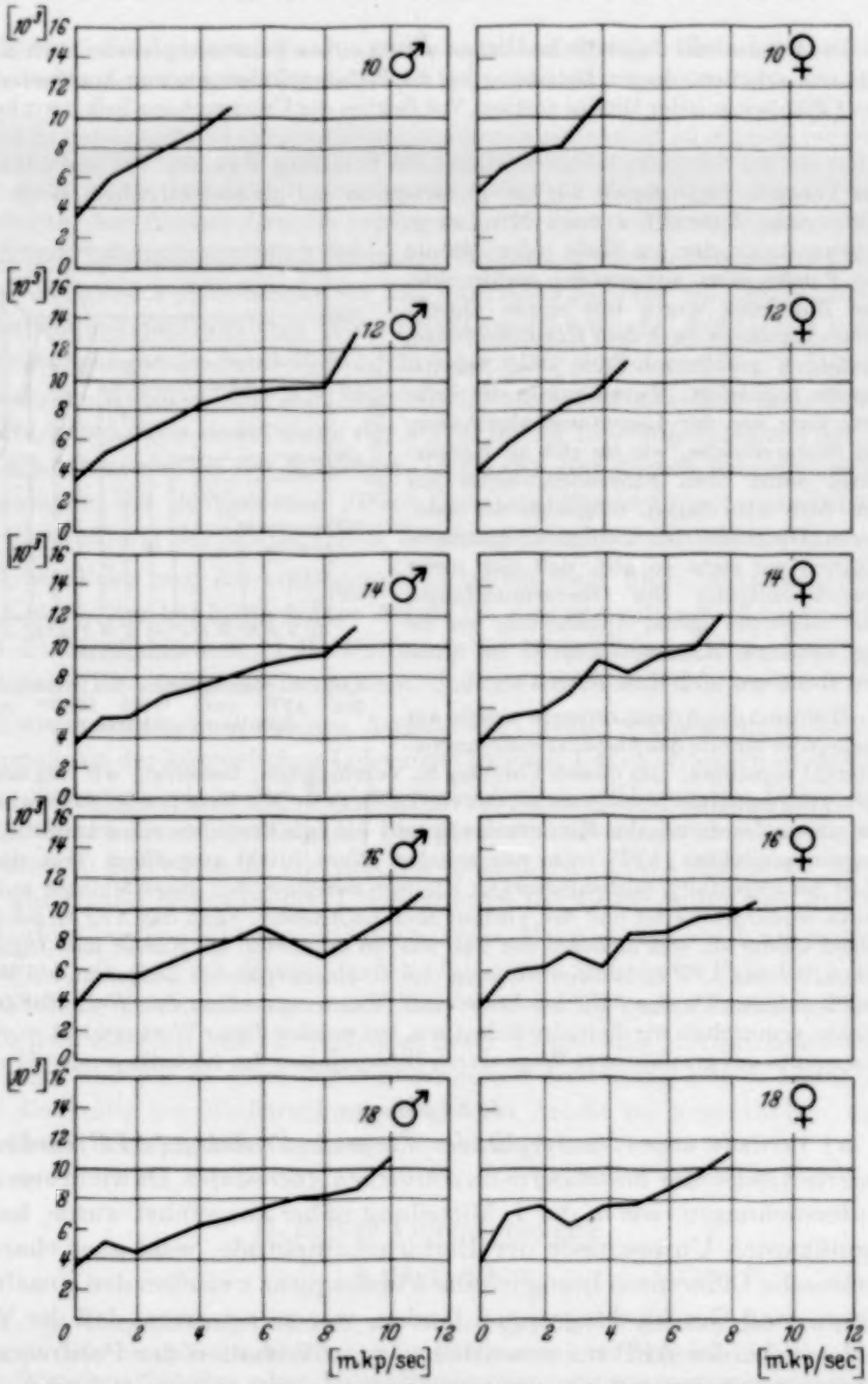


Abb. 2. Veränderungen des AFP während kontinuierlich steigender Belastung in verschiedenen Alterstufen

Da das AFP in Ruhe bei allen Altersgruppen zwischen 3000 und 5000 lag, traten die alterskonstitutionellen Besonderheiten während des Arbeitsversuchs sehr deutlich zu Tage. So erkennt man in der Abb. 2, daß

die Zunahme des AFP während der 1. Arbeitsminute in fast allen Altersgruppen überdurchschnittlich groß war, was sich aus dem früher näher beschriebenen Verhalten des Blutdrucks infolge erhöhter psychischer Anspannung innerhalb dieses Arbeitsabschnittes zwanglos erklärt (Barrat-Boyes u. Wood). In den folgenden Arbeitsminuten, d. h. mit zunehmender Belastung, stieg das AFP um so steiler an, je jünger die Kinder waren. In gleichen Altersgruppen nahm das AFP unter wachsender Belastung bei den Mädchen schneller zu als bei den Jungen. Allerdings gibt die Abb. 2 den mittleren Anstiegsverlauf in den verschiedenen Gruppen nicht ganz richtig wieder. Entsprechend unserer Versuchsanordnung wurde die Arbeit am Fahrradergometer jeweils dann beendet, wenn das AFP den Wert 10000 erreichte, was für den Einzelnen zweifellos meist einen echten Grenzwert darstellte. Da somit die leistungsfähigen Kinder einer Altersgruppe noch bei höheren Belastungen arbeiten konnten als die leistungsschwächeren, wurde der Kurvenverlauf in den letzten Arbeitsminuten, d. h. während höherer Belastung, praktisch von den besonders leistungsfähigen Kindern bestimmt. Auf diese Weise entstand der etwas unruhige Kurvenverlauf des AFP in manchen Altersgruppen.

Diese durch die Versuchsanordnung mitbedingte Besonderheit erklärt weiter, warum die mittlere Belastungshöhe, bei der ein bestimmtes Grenz-AFP in einer Altersgruppe erreicht wurde, nicht unmittelbar aus der Abbildung abgelesen werden kann. Greift man beispielsweise eine Grenzamplitude von 10000 heraus und vergleicht die in der Abb. 2 abzulesenden Werte mit den in Tabelle 4 angegebenen Leistungen, bei denen diese Grenzamplitude in den einzelnen Altersgruppen im Mittel erreicht wurde, so ergeben sich systematische Abweichungen. Wie auf Grund statistischer Überlegungen zu erwarten war, liegen die in der Abb. 2 abzulesenden Grenzwerte im allgemeinen um 1—2 mkp/sec über den entsprechenden arithmetischen Mitteln der Tabelle 4.

Um uns einen ersten Einblick in die altersbedingten Unterschiede des AFP zu verschaffen, haben wir darum zunächst die Werte der 4. Arbeitsminute, also bei einer Belastung von 4 mkp/sec, miteinander verglichen, da sich diese Belastungsstufe auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen (Hellbrügge, Rutenfranz u. Graf; Rutenfranz, Hellbrügge u. Keilhacker) für Vergleiche von altersbedingten Unterschieden besonders eignet. Wie die Tabelle 1 zeigt, nahm das bei einer Belastung von 4 mkp/sec erreichte AFP bei den Jungen mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab. Die Streuungen waren jedoch so groß und die Differenzierung so gering, daß mit Hilfe der t-Funktion keine signifikanten Unterschiede in benachbarten Altersgruppen nachzuweisen waren.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei den Mädchen. Allerdings bestand hier zwischen dem AFP im 14. und 16. Lebensjahr ein sehr signifikanter Unterschied, da bei den 16jährigen Mädchen in der 4. Arbeitsminute ein

Tabelle 1. *Mittlere Amplitudenfrequenzprodukte bei einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersstufen* (Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der t-Funktion)

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*	
♂	9140	2700	14	(880)	8260	3100	19	(1210)	7050	1800	20	(310)	6740	2500	19	(450)	6290	1500	19	2850*
♀	10340	3300	12	(1380)	8960	2100	13	(30)	8930	2600	17	2240*	6690	1500	18	(920)	7610	1800	19	(2730)*
Diff. ♂:♀		(1200)				(700)				(1880)*				(50)				(1320)*		

In den Tabellen 1—7 wurden folgende Abkürzungen gewählt: ( ) Differenz nicht signifikant, ( )* Differenz wahrscheinlich signifikant, * Differenz signifikant, ** Differenz sehr signifikant.

besonders niedriges AFP beobachtet wurde. Zwischen gleichen Altersgruppen konnten wir nur im 14. und 18. Lebensjahr „wahrscheinlich signifikante" geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des AFP feststellen.

Schließlich prüften wir noch, ob zwischen dem mittleren AFP während einer Belastung von 4 mkp/sec im 10. und 18. Lebensjahr signifikante Differenzen vorhanden waren. Es zeigte sich, daß dieser Mittelwertsunterschied bei den Jungen „sehr signifikant", bei den Mädchen aber „wahrscheinlich signifikant" war. „Signifikante" Geschlechtsunterschiede konnten wir in keiner Altersgruppe nachweisen. Da das Verhalten des AFP bei Arbeit mit einer Belastung von 4 mkp/sec somit zwar deutliche Unterscide zwischen jüngeren und älteren Personen aufwies, jedoch nur ungenügende Differenzierungen zwischen benachbarten Altersgruppen zuließ, werteten wir unsere Befunde noch nach anderen Gesichtspunkten aus.

Wie wir bereits bei der Beschreibung der Blutdruckveränderungen während körperlicher Arbeit zeigen konnten, ist es notwendig, beim Vergleich verschiedener Altersgruppen die Niveauunterschiede des Ausgangsblutdrucks möglichst sorgfältig zu eliminieren. Ein solches Vorgehen erscheint bei Beurteilung des AFP zwar auf den ersten Blick nicht notwendig, da die Amplitude als solche bereits von der absoluten Blutdruckgröße unabhängig ist. Liljestrand u. Zander haben aber besonders darauf aufmerksam gemacht, daß man auch bei Beurteilung einer Blutdruckamplitude den arteriellen Mitteldruck berücksichtigen sollte. Aus diesem Grunde haben sie vorgeschlagen, bei Berechnung des AFP die Blutdruckamplitude vorher auf den arithmetischen Mitteldruck zu

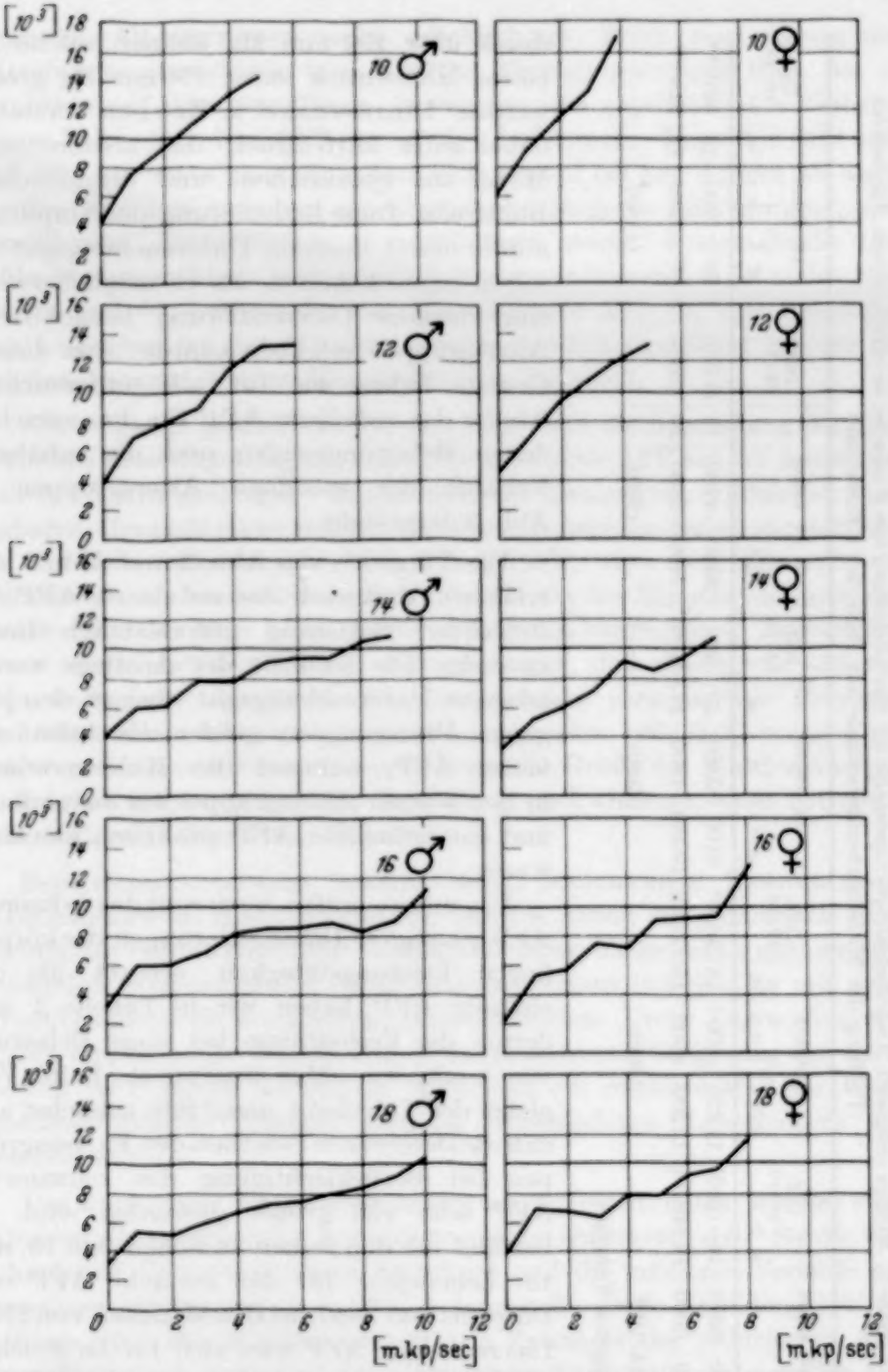


Abb. 3. Veränderungen des reduzierten AFP während kontinuierlich steigender Belastung in verschiedenen Altersstufen

reduzieren. Auf diese Weise erreicht man im Sinne der Statistik eine gewisse „Wägung" der Amplitude, wobei Amplituden bei einem Mittel-

Tabelle 2. *Mittlere reduzierte Amplituden/frequenzprodukte bei einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersstufen* (Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der t-Funktion)

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	12420	6660	14	(600)	11820	500	18	3920*	8100	3800	20	240	8340	4100	18	(1790)	6550	1900	19	5870**
♀	17130	6000	14	(4970)*	12200	6000	15	(1720)	10480	4800	17	(3100)*	7400	2400	20	(250)	7650	3900	19	9480**
Diff. ♂:♀		(4710)*				(380)				(2380)*				(960)				(1160)		

Abkürzungen s. Tabelle 1.

druck über 100 mm Hg kleiner, solche bei einem Mitteldruck unter 100 mm Hg größer werden. Liljestrand u. Zander verstehen dabei unter Mitteldruck das arithmetische Mittel aus systolischem und diastolischem Blutdruck. Diese Reduzierung der Amplitude müßte damit unserem Untersuchungsgut insofern zugutekommen, als es möglicherweise eine stärkere Differenzierung benachbarter Altersgruppen erlauben könnte. Aus diesem Grunde haben wir für alle untersuchten Kinder das *reduzierte AFP* für die verschiedenen Belastungsstufen und die mittleren Verläufe der einzelnen Altersgruppen in Abb. 3 dargestellt.

Ein Vergleich von Abb. 2 und Abb. 3 läßt erkennen, daß auch das reduzierte AFP mit steigender Belastung grundsätzlich linear anwuchs. Die Steilheit des Anstiegs war in unserem Untersuchungsgut aber in den jüngeren Altersgruppen größer als beim einfachen AFP, während die Kurvenverläufe in den älteren Altersgruppen für das einfache und das reduzierte AFP praktisch identisch waren.

Um nun zu prüfen, inwieweit das reduzierte AFP günstigere Differenzierungen der körperlichen Leistungsfähigkeit erlaubt als das einfache AFP, haben wir in Tabelle 2 wiederum die Verhältnisse bei einer Belastung von 4 mkp/sec näher analysiert. Beim Vergleich der Tabellen 1 und 2 fällt zunächst auf, daß die Differenzen zwischen den Extremgruppen bei Berücksichtigung des reduzierten AFP sehr viel größer geworden sind. So bestand bie den Buben zwischen dem 10. und 18. Lebensjahr für das einfache AFP eine Differenz von 2850, bei den Mädchen von 2730. Das reduzierte AFP wies aber für die gleichen Altersgruppen bei den Jungen eine Differenz von 5870, bei den Mädchen von 9780 auf. Allerdings nahm gleichzeitig mit dieser Differenzzunahme die Streuung vor allem in den

jüngeren Altersgruppen recht erheblich zu. Prüft man darum die Mittelwertsunterschiede benachbarter Altersgruppen mit Hilfe der t-Funktion auf ihre Signifikanz, so ergeben sich gegenüber den Verhältnissen beim einfachen AFP nur wenige Änderungen. Immerhin fällt auf, daß im Gegensatz zum einfachen AFP sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen zwischen der ältesten und jüngsten Altersgruppe „sehr signifikante" Unterschiede zu verzeichnen waren. Systematische Geschlechtsunterschiede bestanden auch beim reduzierten AFP nicht. Nur im 10. und 14. Lebensjahr war das reduzierte AFP für eine Belastung von 4 mkp/sec bei den Mädchen „wahrscheinlich signifikant" größer als bei den Jungen. Weitere Einzelheiten in Tabelle 2.

Wie eingangs geschildert wurde, basiert nun die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe des Grenz-AFP auf der Annahme, daß der leistungsfähigere Organismus ein bestimmtes, willkürlich festlegbares Herzminutenvolumen bei einer geringeren Belastung erreicht als der leistungsschwache, wobei das AFP, etwa von Lehmann u. Michaelis, als hinreichend genaue Schätzung des Minutenvolumens angesehen wurde. Nun konnten aber schon Liljestrand u. Zander bei ihren vergleichenden Untersuchungen zeigen, daß gleichgroße einfache bzw. reduzierte Amplitudenfrequenzprodukte verschiedener Personen nicht demselben Minutenvolumen zu entsprechen brauchen, was sich aus den verschiedenen Faktoren, von denen die Größe der Blutdruckamplitude neben der ausgeworfenen Blutmenge noch abhängt, leicht verstehen läßt (vgl. auch Brehm u. Wezler).

Bemerkenswerterweise fanden aber Liljestrand u. Zander sowie Baschmakow u. Iljin-Kakujeff, daß bei Arbeit die prozentuale Steigerung des reduzierten AFP über den Ruhewert sehr genau mit der prozentualen Steigerung des Herzminutenvolumens (welches sie mit einer Fremdgasmethode ermittelten) übereinstimmte. Unter Zugrundelegung dieser Experimente könnte darum die prozentuale Steigerung des reduzierten AFP durch die gleiche Arbeit als ein relatives Maß für Herzminutenvolumen-Veränderungen in verschiedenen Lebensaltern angesehen werden.

Um auch diese Frage noch weiter zu verfolgen, haben wir bei allen Kindern die *prozentualen Veränderungen des reduzierten AFP* für die verschiedenen Belastungsstufen berechnet und die mittleren Verläufe der einzelnen Altersgruppen in Abb. 4 dargestellt. Diese Abbildung läßt erkennen, daß die mittlere prozentuale Zunahme des reduzierten AFP gegenüber dem Ruhewert im allgemeinen linear mit ansteigender Leistung erfolgt. Der mittlere prozentuale Anstieg des reduzierten AFP war im übrigen wiederum bei den Mädchen steiler als bei den Jungen und bei jüngeren Kindern steiler als bei den Jugendlichen.

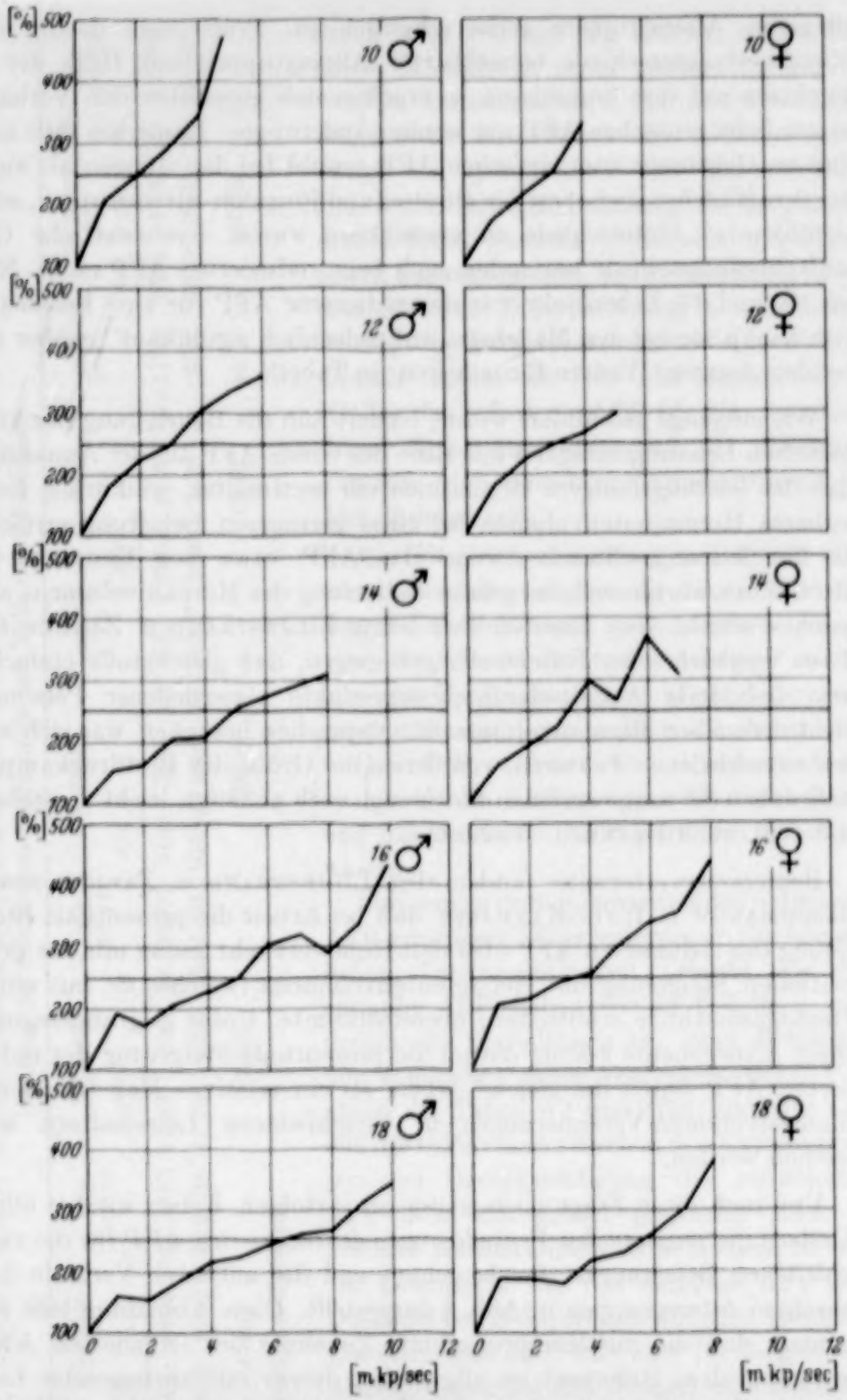


Abb. 4. Prozentuale Veränderungen des reduzierten AFP während kontinuierlich steigender Belastung in verschiedenen Altersstufen

In Tabelle 3 haben wir die mittlere prozentuale Steigerung des reduzierten AFP gegenüber dem Ruhewert während einer Belastung von 4 mkp/sec für die einzelnen Altersgruppen aufgeführt. Die statistische Beurteilung von Mittelwertsdifferenzen erfolgte wieder mit Hilfe der t-Funktion. Man erkennt, daß die älteste Gruppe der Jugendlichen bei beiden Geschlechtern eine „sehr signifikant" geringere prozentuale Zunahme des reduzierten AFP für die gleiche Belastung aufwies als die jüngsten Kinder. Im übrigen bestanden zwischen benachbarten Altersgruppen nur in Einzelfällen signifikante Unterschiede, so daß gegenüber den anderen Formen der AFP-Berechnung keine systematischen Änderungen zu verzeichnen waren.

Überblickt man die Veränderungen verschiedener Modifikationen des AFP bei Arbeit im Zusammenhang, so zeigt sich, daß die von einigen Autoren auf Grund von Einzelbeobachtungen vorgeschlagenen Umrechnungen bei Berücksichtigung eines größeren Kollektivs keine praktische Bedeutung für den grundsätzlichen Kurvenverlauf besitzen. Alle AFP-Modifikationen ließen aber klare Altersabhängigkeiten und z. T. auch Geschlechtsabhängigkeiten erkennen, so daß noch näher zu prüfen war, inwieweit bestimmte AFP-Grenzwerte zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen geeignet sind.

b) Die Abhängigkeit verschiedener Grenz-AFP von Lebensalter, Geschlecht und körperlicher Entwicklung. Die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit kann bekanntlich grundsätzlich mit sehr unterschiedlichen Methoden vorgenommen werden. Je nach der Fragestellung, die im Vordergrund steht, wird man dabei Proben wählen, welche isolierte oder komplexe Funktionen des Organismus beanspruchen. Will man aber die wachstumsabhängigen Änderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit untersuchen, so empfiehlt es sich, möglichst zentrale Funktionen wie etwa Atem- oder Kreislaufgrößen heran-

Tabelle 3. *Mittlere prozentuale Steigerung des reduzierten Amplitudenfrequenzproduktes gegenüber dem Ruhewert während einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersstufen* (Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der t-Funktion)

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*	
♂	339	132	14	(17)	322	107	17	114*	208	80	18	(34)	174	90	17	(16)	190	41	18	149**
♀	319	158	13	(19)	300	168	14	(25)	275	125	16	(21)	254	65	20	(50)*	204	58	19	115**
Diff. ♂:♀		(20)				(22)				(67)				80*				(14)		

Abkürzungen s. Tabelle 1.

zuziehen, die eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus erlauben.

Die Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Arbeitsversuchen wurde früher vielfach so durchgeführt, daß man das subjektive Arbeitsmaximum als Maß der Leistungsfähigkeit benutzte. Gerade bei der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen läßt sich jedoch ein solches Verfahren nicht anwenden. *Kinder brechen nämlich die Arbeit ab, sobald sie ihnen zu schwer wird und sie die Lust daran verlieren. Jugendliche lassen sich dagegen durch Weckung des Ehrgeizes nur zu leicht im Arbeitsversuch überfordern.*

Auf Grund dieser Erfahrungen haben schon Lehmann u. Michaelis vorgeschlagen, die Grenze des subjektiven Arbeitsmaximums durch irgendeinen physiologischen Grenzwert zu ersetzen, der für jede Funktionsprobe mehr oder weniger willkürlich festgelegt werden kann. So benutzten sie bei ihren Untersuchungen die Zeit, welche bei steigender Belastung bis zum Auftreten des Grenz-AFP 10000 von den einzelnen Probanden benötigt wurde.

Bei unseren Untersuchungen haben wir die Versuchsanordnung von Lehmann u. Michaelis insofern modifiziert, als wir durch Verwendung des Fahrradergometers von E. A. Müller zusammen mit der Zeitspanne gleichzeitig diejenige Belastung in mkp/sec bestimmten, bei der ein AFP von 10000 auftrat. Dieses *Grenz-AFP* haben wir bei allen Kindern und Jugendlichen ermittelt. Außerdem bestimmten wir noch, bei welcher Belastung das reduzierte AFP den Wert 10000 und bei welcher Leistung eine Steigerung des reduzierten AFP auf 250% des Ruhewertes auftrat.

Diese mittleren Grenz-AFP wurden für die einzelnen Altersklassen in den Tabellen 4—6 aufgeführt. In der Tabelle 4 erkennt man, daß die Belastung in mkp/sec, bei der ein AFP von 10000 auftrat, um so niedriger war, je jünger die Kinder waren. In gleichen Altersgruppen lag die Leistung, unter der dieses Grenz-AFP erreicht wurde, bei den Mädchen im 12., 14. und 18. Lebensjahr wenigsten „wahrscheinlich signifikant" tiefer als bei den Jungen. Die statistische Beurteilung dieser Befunde erfolgte wiederum mit der t-Funktion; Einzelheiten in Tabelle 4.

Die gleichen Grundgesetzlichkeiten, wie sie für das Grenz-AFP beschrieben wurden, ließen sich auch bei Verwendung des reduzierten Grenz-AFP beobachten. So erreichten die 10jährigen Jungen und Mädchen den Grenzwert 10000 im Mittel bei einer „sehr signifikant" niedrigeren Leistung als die 14jährigen, die 14jährigen ebenfalls bei einer „sehr signifikant" niedrigeren Leistung als die 18jährigen. Bemerkenswerterweise waren allerdings die Geschlechtsunterschiede nach Reduktion des AFP in den meisten Altersstufen, wie die Tabelle 5 zeigt, nicht

Tabelle 4. *Mittlere Belastungen in mkp/sec für ein Amplitudenfrequenzprodukt von 10000 in verschiedenen Altersstufen*
(Prüfung der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe der t-Funktion)

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	3,9	1,7	18	(1,2)*	5,1	1,8	20	(1,5)*	6,7	2,2	20	(0,3)	7	2,8	18	2,4*	9,5	1,7	19	5,5**
♀	2,9	1,4	21	(0,7)	3,6	1,2	20	1,7**	5,3	1,6	19	(0,9)	6,2	2,5	20	(0,3)	6,5	1,6	20	3,6**
Diff. ♂:♀		(1,0)				1,5*				(1,4)*				(0,8)				3,0**		

Abkürzungen s. Tabelle 1.

Tabelle 5. *Mittlere Belastungen in mkp/sec für ein reduziertes Amplitudenfrequenzprodukt von 10000 in verschiedenen Altersstufen*
(Prüfung der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe der t-Funktion)

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	2,9	1,6	18	(1,0)	3,9	2,2	19	(1,9)*	5,8	2,6	20	(0,9)	6,7	2,9	18	2,6*	9,3	2,1	19	6,4**
♀	2,1	1,5	21	(1,2)*	3,3	1,8	20	(1,4)*	4,7	1,6	16	1,7*	6,4	2,1	20	(0,3)	6,7	1,9	19	4,6**
Diff. ♂:♀		(0,8)				(0,6)				(1,1)				(0,3)				2,6**		

Abkürzungen s. Tabelle 1.

Tabelle 6. Mittlere Belastungen in mkp/sec für eine Steigerung des reduzierten Amplitudenfrequenzproduktes auf 250% des Ruhewertes

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	3,16	1,2	12	(0,7)	3,86	1,59	14	(0,69)	4,55	2,35	19	(0,49)	5,04	1,79	13	(1,78)*	6,82	2,23	19	3,66**
♀	2,69	1,37	17	(0,28)	2,97	1,81	19	(0,72)	3,69	1,67	16	(0,02)	3,67	1,09	19	1,95**	5,62	1,72	17	2,93**
Diff. ♂:♀		(0,47)				(0,89)				(0,86)				(1,37)*				(1,2)		

Abkürzungen s. Tabelle 1.

Tabelle 7. Mittlere Belastungen in mkp/sec für ein Amplitudenfrequenzprodukt von 10000 in verschiedenen Reifegruppen

	K			Diff. K:KP	KP			Diff. KP:P	P			Diff. P:PR	PR			Diff. PR:R	R			Diff. K:R
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	4,47	1,84	27	(0,63)	5,10	1,68	10	(1,75)*	6,85	2,37	20	(0,65)	7,5	2,83	15	(1,41)	8,91	2,33	22	4,44**
♀	2,99	1,39	21	(1,07)	4,03	1,3	8	(0,66)	4,71	3,35	6	(0,65)	5,13	2,41	19	(1,26)*	6,39	1,84	27	3,40**
Diff. ♂:♀		1,48*				(1,05)				(2,14)				(2,37)*				2,52**		

mehr nachzuweisen. Nur bei der Gruppe der 18-jährigen fand sich noch ein „sehr signifikanter" Mittelwertsunterschied.

Bei der Verwendung der Steigerung des reduzierten AFP (Tabelle 6) auf 250% des Ruhewertes als Grenzwert, wurden die Unterschiede zwischen den Alters- und Geschlechtsgruppen nur noch mehr verwischt. Zwar ließen sich auch hier noch „sehr signifikante" Unterschiede zwischen den jüngsten und ältesten Gruppen bei beiden Geschlechtern nachweisen, doch bestanden bis zum 16. Lebensjahr überhaupt keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen benachbarten Altersgruppen. Auch zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr lag die Differenz im Zufallsbereich. Geschlechtsunterschiede waren außerdem nur im 16. Lebensjahr und hier nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit nachzuweisen.

Obschon alle drei von uns geprüften Grenz-AFP damit zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit in gewissen Grenzen geeignet

sind, bietet die Bestimmung des einfachen AFP mit dem Grenzwert von 10000 auf Grund unserer Untersuchungen die beste Differenzierungsmöglichkeit. Wir haben darum für unser Untersuchungsgut nur bezüglich des einfachen AFP die Abhängigkeit der Grenzwerte von der körperlichen Entwicklung noch näher untersucht.

So prüften wir zunächst die *Beziehungen zwischen dem Grenz-AFP 10000 und den Reifestufen im Sinne von* SCHMIDT-VOIGT, nach denen unter K = kindlich, KP = erste Phase der Pubertät, P = Höhepunkt der Pubertät, PR = Übergang zur vollendeten Reife und R = reif zu verstehen ist. Die Reifebestimmung konnten wir aus technischen Gründen nur bei 175 Kindern durchführen. Bei 15 Mädchen im Alter von 14 Jahren und bei 5 Mädchen im Alter von 12 Jahren unterblieb die Reifebestimmung.

In Tabelle 7 sind die mittleren Belastungen in mkp/sec aufgeführt, bei denen ein Grenz-AFP von 10000 in den einzelnen Reifegruppen erreicht wurde. Man erkennt, daß dieser Grenzwert bei den Kindern (Reifestufe K) in beiden Geschlechtern während einer niedrigeren Belastung auftrat als bei den Jugendlichen mit vollständig ausgebildeten Reifezeichen (Reifestufe R). In jeder Reifegruppe wiesen die Mädchen stets niedrigere Belastungsmittelwerte auf als die Jungen.

Eine statistische Überprüfung dieses Befundes zeigt, daß der Grenzwert des AFP bei den Jungen der Reifestufe P während einer „sehr signifikant" größeren Belastung als bei den Kindern der Stufe K, jedoch bei einer „sehr signifikant" niedrigeren Belastung als bei den männlichen Jugendlichen der Reifegruppe R auftrat. Bei den Mädchen war dieser Befund — möglicherweise wegen der geringen Klassenbesetzung der Gruppen KP und P — nicht zu beobachten. Hier ließ sich nur ein „sehr signifikanter" Unterschied zwischen den kindlich- und reifentwickelten Mädchen nachweisen.

Zwischen den Geschlechtern fand sich ein „signifikanter" bzw. „sehr signifikanter" Unterschied bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit nur in den Reifegruppen K und R. In den Gruppen KP und P lag die Mittelwertsdifferenz im Zufallsbereich, während bei der Gruppe PR ein „wahrscheinlich signifikanter" Unterschied zu verzeichnen war.

Um zu prüfen, inwieweit die Veränderungen des Leistungsverhaltens mit verschiedenen Körpermaßen in Beziehung standen, haben wir Korrelationen zwischen der Grenzbelastung beim AFP von 10000 und der Körpergröße, dem Körpergewicht sowie der Körperoberfläche berechnet. Wir führten diese Berechnung zunächst für 100 Jungen und 95 Mädchen getrennt durch. Das Ergebnis dieser Berechnungen ist in Tabelle 8 aufgeführt. Man erkennt darin, daß der Belastungsgrenzwert für ein AFP von 10000 mit allen Körpermaßen positiv korreliert war. Die Korrelationskoeffizienten waren dabei in jedem Fall „signifikant" von 0

unterschieden. Prüfte man aber die Korrelationsunterschiede zwischen den Geschlechtern mit Hilfe der z-Transformation, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Für die weiteren Korrelationsberechnungen wurden darum die Untersuchungsergebnisse der Jungen und Mädchen

Tabelle 8. *Korrelationskoeffizient für Amplituden/frequenzprodukt zu:*

	Zahl	Größe	Gewicht	Körperoberfläche
Jungen	100	+ 0,66*	+ 0,64*	+ 0,64
Mädchen	95	+ 0,59*	+ 0,51*	+ 0,55*
Jungen und Mädchen	195	+ 0,62*	+ 0,56*	+ 0,59*

* signifikant von Korrelation ± 0 unterschieden.

zusammengefaßt, so daß die in Tabelle 8 aufgeführten Korrelationskoeffizienten auf Grund einer Berechnung von jeweils 195 Wertepaaren basieren. Alle Korrelationen waren wiederum hoch positiv und signifikant von 0 unterschieden. Zwischen den Korrelationen zwischen AFP und Körpergröße, AFP und Gewicht sowie AFP und Körperoberfläche ließen sich auch jetzt keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

III. Diskussion der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen zeigen, daß sich über eine Bestimmung des AFP bei Arbeit eine gewisse Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit durchführen läßt. Als Index für das Leistungsverhalten verschiedener Altersgruppen empfiehlt sich auf Grund unserer Untersuchungen dabei jene Belastung in mkp/sec, bei der ein AFP von 10000 erreicht wurde. Modifikationen in der Bestimmung dieses Grenz-AFP, wie sie als reduziertes AFP bzw. als prozentuale Veränderungen dieses AFP von Liljestrand u. Zander vorgeschlagen wurden, ergaben nach unseren Beobachtungen keine besseren Möglichkeiten, um das Leistungsverhalten im Jugendalter zu differenzieren. Wir konnten nachweisen, daß sich signifikante Alters- und Geschlechtsunterschiede für diejenige Leistung ergaben, bei der Jungen und Mädchen im Alter zwischen 10 und 18 Jahren ein AFP von 10000 erreichten. Weiter ist bemerkenswert, daß eine lineare Beziehung zwischen dieser Leistung in mkp/sec und der *körperlichen Entwicklung*, wie sie sich in der Körperlänge, dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche unserer Versuchspersonen darstellte, bestand. Bei Relativierung der ermittelten Indices auf Körpergewichts-, Körpergrößen- bzw. Körperoberflächeneinheiten ließen sich aber keine signifikanten *Geschlechtsunterschiede* mehr nachweisen.

Da LEHMANN u. MICHAELIS bei Einführung des Grenz-AFP vom Wert 10000 als Index der körperlichen Leistungsfähigkeit von der Annahme ausgingen, daß die Veränderungen des AFP bei Arbeit angenähert den Veränderungen des Herzminutenvolumens entsprechen würden, muß auf diese Voraussetzung näher eingegangen werden.

Seit der ersten Mitteilung über das AFP von ERLANGER u. HOOKER im Jahre 1904 ist der klinische Wert dieser Schätzgröße recht unterschiedlich beurteilt worden. Vor allem seit den Untersuchungen von BROEMSER u. RANKE sowie WEZLER u. BÖGER ist ja bekannt, daß das Schlagvolumen nicht mit der Blutdruckamplitude gleichgesetzt werden kann und daß noch andere Faktoren, wie Volumenelastizität, Länge des Windkessels, peripherer Widerstand u. a. die Größe der Blutdruckamplitude bestimmen. Bei Ermittlung des Herzminutenvolumens mit physikalischen Methoden, welche im Grunde alle auf der *Bestimmung des AFP* basieren, hat man diese Faktoren darum berücksichtigt.

Bei der Bestimmung des AFP entfallen diese Korrekturmöglichkeiten weitgehend, so daß man hier mit Fehlerquellen rechnen muß. Trotzdem ist das Bedürfnis nach einer wenigstens näherungsweisen Bestimmung des Herzminutenvolumens bei Arbeit von Kindern und Jugendlichen auch heute noch sehr groß. Denn sowohl die direkte Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Katheterisierung und Errechnung nach dem Fickschen Prinzip als auch die Fremdgas- sowie die Farbstoffverdünnungsmethoden stellen einen so großen Eingriff dar, daß man sie beim Kind nur bei spezieller Indikationsstellung im Arbeitsversuch anwenden kann. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens mit Hilfe der physikalischen Kreislaufanalyse ist im definierten Arbeitsversuch, wie MATHES bei Erwachsenen gezeigt hat, zwar grundsätzlich möglich, doch sind die methodischen Schwierigkeiten bei Kindern so groß, daß uns derartige Bestimmungen bisher nicht gelungen sind. Angesichts dieser Situation erscheint es notwendig, den Aussagewert des AFP auf Grund der vorhandenen experimentellen Grundlagen so weit wie möglich einzugrenzen, wobei zwischen Untersuchungen im Arbeitsversuch und in Ruhe unterschieden werden soll.

Vergleichsuntersuchungen zwischen dem mit einer Fremdgasmethode (Stickoxydul) ermittelten Herzvolumen und dem AFP wurden von BASCHMAKOFF u. ILJIN-KAKUJEFF bei Arbeit am Fahrradergometer durchgeführt. Die Autoren fanden bei 11 Erwachsenen, daß die Zunahme des AFP ein Maß für die relative Vergrößerung des Minutenvolumens darstellte. Zu gleichen Ergebnissen kamen LILJESTRAND u. ZANDER, welche den durch die Änderungen des peripheren Gesamtwiderstandes entstehenden Fehler bei einer Schätzung des Herzminutenvolumens über eine Bestimmung des AFP durch die Einführung der reduzierten Amplitude zu kompensieren trachteten. Auch sie fanden im Arbeitsversuch bei

vier Erwachsenen, daß die relative Steigerung des mit einer Fremdgasmethode bestimmten Herzminutenvolumens der relativen Vergrößerung des auf den Mitteldruck reduzierten AFP entsprach. Auf Grund von Untersuchungen an Jugendlichen und Erwachsenen vertrat Blasius sogar die Auffassung, daß sich der Quotient aus AFP nach 10 Kniebeugen und dem AFP in Ruhe als Kreislauffunktionsprüfung eigne.

Obschon bisher keine weiteren vergleichenden Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Herzminutenvolumen und AFP bei Arbeit durchgeführt wurden, wird der Berechnung des AFP für klinische Zwecke gemeinhin kein hinlänglicher Nutzeffekt zugesprochen.

Diese Auffassung beruht vor allem auf pharmakologischen Untersuchungen von Baumann u. Flecken, die das AFP bei kritischen Vergleichen mit der Acetylenmethode und der physikalischen Kreislaufanalyse nicht einmal richtungskorreliert gefunden hatten. Im Gegensatz hierzu fand Jordan beim Vergleich von 1304 Bestimmungen des reduzierten AFP und des Minutenvolumens mit Hilfe der physikalischen Kreislaufanalyse nach Broemser u. Ranke, daß beide Größen „in absolut gesicherter korrelativer Abhängigkeit zu betrachten sind". Allerdings war das Korrelationsverhältnis mit $r = + 0{,}281$ so gering, daß das Amplitudenfrequenzprodukt im Einzelfall keine zulängliche Grundlage zur Schätzung des Minutenvolumens in Ruhe ergab.

Somit bleibt eine Diskrepanz in der Beurteilung des AFP bestehen. Während man vor allem bei Arbeit eine sehr gute Übereinstimmung der relativen Veränderungen von AFP und Herzminutenvolumen fand, weichen beide Größen in Ruhe, bei pharmakologischen Versuchen und im Tierversuch stärker voneinander ab. Ob man die Brauchbarkeit des AFP zur Schätzung relativer Herzminutenvolumenänderung bei Arbeit auch heute noch unterstellen kann, erscheint auf Grund unserer Versuche zweifelhaft.

Wie wir vorher eingehend gezeigt haben, kamen die altersabhängigen Änderungen des AFP bei unseren Kindern und Jugendlichen nämlich ausschließlich durch einen unterschiedlichen Anstieg der Pulsfrequenz mit zunehmender Arbeitsschwere zustande. Die Blutdruckamplitude nahm zwar linear mit der Arbeitsschwere zu, zeigte aber keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede. Wollte man aber die Blutdruckamplitude auch nur näherungsweise mit dem Schlagvolumen gleichsetzen, so könnten unsere Befunde den wachstumsbedingten Änderungen des Herzschlagvolumens nur schwerlich entsprechen. Obschon bisher nur sehr wenige vergleichende Bestimmungen des Herzschlagvolumens von Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden (Bolt u. Klante; Keuth u. Peusquens; Kirchhoff; Graser), geht aus diesen Untersuchungen doch hervor, daß das Schlagvolumen schon in Ruhe zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr um 10—15 m^3 zunimmt, nach Wezler u. Böger zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr sogar um 50 m^3 ansteigen soll. Wenn aber schon in Ruhe deutliche Altersunterschiede

des Schlagvolumens bestehen, so ist nur schwer einzusehen, warum bei Arbeit diese wachstumsbedingten Unterschiede des Herzschlagvolumens nicht mehr auftreten sollten.

Trotzdem ist ein solches Verhalten theoretisch denkbar, da die Anpassung an den Sauerstoffbedarf der Gewebe bei Arbeit über drei Regelmechanismen, nämlich über Veränderungen von Pulsfrequenz, Schlagvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz erfolgen kann und wie wir (Hellbrügge, Rutenfranz u. Graf) gezeigt haben, auch beim Kind tatsächlich erfolgt. Außerdem konnte in jüngster Zeit Rushmer sogar nachweisen, daß im Arbeitsversuch das Schlagvolumen konstant bleiben kann und eine Anpassung an den erhöhten Sauerstoffbedarf dann über eine Steigerung der Herzfrequenz und eine Vergrößerung der arteriovenösen Differenz erfolgt. Diese zunächst an Hunden durch Herzkatheterisierung erhobenen Befunde wurden inzwischen durch Untersuchungen von Barrat-Boyes u. Wood; Dexter, Whittenberger, Hynes, Goudale, Gorki u. Sawyer sowie Asmussen u. Nielsen an Erwachsenen bestätigt. Rushmer hat besonders darauf aufmerksam gemacht, daß es sich bei den Personen, die bei Arbeit keine wesentlichen Veränderungen des Schlagvolumens zeigten, um untrainierte Personen handelte, während die früheren Beobachtungen über eine deutliche Steigerung des Schlagvolumens bei Arbeit durch Lindhard; Krogh u. Lindhard; Hansen; Christensen sowie Bock und Mitarbeiter im wesentlichen auf Versuchen an hochtrainierten Sportlern beruhten.

Wenn man aber selbst diese Befunde mit berücksichtigt, erscheint es unverständlich, daß die Größe des Schlagvolumens bei Arbeit nicht denselben wachstumsbedingten Änderungen unterliegen sollte wie in Ruhe. Man wird darum annehmen müssen, daß die Konstanz der Blutdruckamplitude für gleiche Leistungen in verschiedenen Altersstufen andere Ursachen hat, und wir möchten vermuten, daß die altersabhängigen Änderungen des peripheren Widerstandes und des elastischen Gefäßwiderstandes, welche nach Graser die kontinuierliche Entwicklung des Kreislaufs von einer physiologischen Zentralisation im Säuglingsalter bis zu einer physiologischen Entspannung in der Pubertät bedingen, für das beobachtete Phänomen verantwortlich zu machen sind.

Auf Grund dieser Überlegungen ergibt sich die Frage, ob die Bestimmung des AFP einen wesentlichen Vorteil gegenüber anderen Verfahren zur Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit bietet, bei denen etwa nur Pulsfrequenzmessungen durchzuführen sind. Es lag darum nahe, unsere Ergebnisse über die Bestimmung des AFP mit Beobachtungen zu vergleichen, bei denen wir an den gleichen Kindern bei gleicher Arbeitsform nur das Verhalten der Pulsfrequenz ermittelten und daraus den sogenannten Leistungspulsindex nach Müller errechneten. Dieser Index, welcher den Regressionskoeffizienten zwischen der Leistung und der

Arbeitspulsfrequenz darstellt, gibt an, um wieviel die Pulsfrequenz bei einer Leistungszunahme von 60 W/min ansteigt.

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchungen sind in Abb. 5 dargestellt und man erkennt, daß zwischen beiden Beurteilungsmaßstäben zweifellos eine Beziehung besteht.

Der Maßkorrelationskoeffizient zwischen beiden Größen erreichte einen Wert von $r = -0{,}53$ und war nach Prüfung mit der t-Funktion signifikant von 0 unterschieden. Analysiert man diesen Befund aber weiter, so fällt auf, daß etwa 30 Personen unseres Untersuchungsgutes auf Grund des Grenzamplitudenfrequenzproduktes hinsichtlich ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit auffällig schlechter

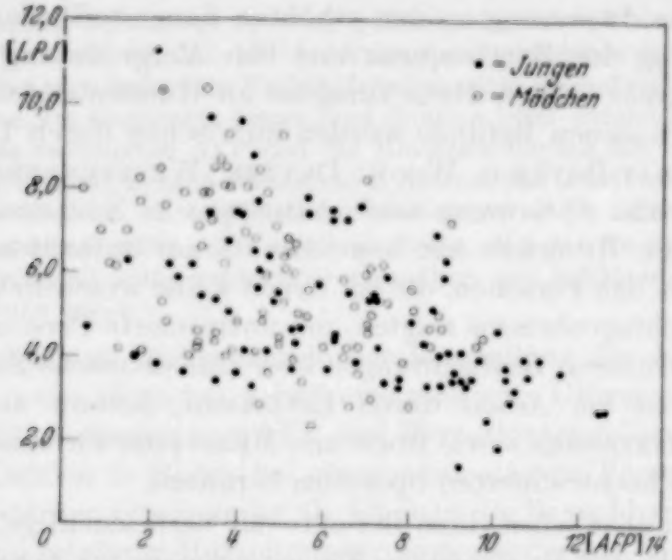


Abb. 5. Vergleich einer Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe des Leistungspulsindexes und des Grenz-AFP vom Wert 10000*

eingestuft wurden, als ihrem Leistungspulsindex entsprechen würde. Es handelte sich dabei ausnahmslos um Kinder und Jugendliche mit relativ guter körperlicher Leistungsfähigkeit und einem Leistungspulsindex von $<5{,}0$. Bei diesen Personen trat das Grenz-AFP von 10000 schon bei einer Belastung von <5 mkp/sec, bei manchen schon bei Belastungen von 2—4 mkp/sec auf.

In Übereinstimmung mit Erfahrungen von Lehmann an Erwachsenen spricht diese Beobachtung eindeutig dafür, daß im AFP bei Kindern und Jugendlichen nicht nur die körperliche Leistungsfähigkeit geprüft wird, sondern daß in unkontrollierbarem Ausmaß auch psychische und affektive Reaktionen des Blutdruckes (Gillepsie; Katzenberger; Clayton u. Hughes) in die Meßwerte mit eingehen. Da diese psychogenen Blutdruckreaktionen erfahrungsgemäß vor allem am Arbeitsanfang auftreten und hierdurch ein zu schlechter Indexwert vorgetäuscht werden kann, halten wir die Bestimmung des AFP im Kindes- und Jugendalter als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht für sinnvoll.

* Die Werte des Leistungspulsindexes (LPI) bedeuten Arbeitspulse/60 Watt; die Werte des Amplitudenfrequenzproduktes (AFP) geben die Belastung in mkp/sec an, bei der ein Grenz-AFP vom Wert 10000 erreicht wurde.

Trotzdem sollte man auf die Bestimmung des Blutdrucks im Arbeitsversuch bei bestimmten klinischen Fragestellungen nicht verzichten. Insbesondere bei angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen zeigt der Blutdruck im Arbeitsversuch charakteristische Veränderungen. So kann bei Aortenstenosen das Verhalten der *Pulsfrequenz im Arbeitsversuch* noch der Altersnorm entsprechen, eine Belastung sogar bis zu hohen Leistungen ohne subjektive Beschwerden möglich sein, und man findet als auffälliges Zeichen eine signifikante Einschränkung der Blutdruckamplitude nicht nur in Ruhe, sondern besonders bei hohen Leistungen.

Bei der Aortenisthmusstenose findet man dagegen, wie Taylor u. Donald kürzlich gezeigt haben, nicht nur in Ruhe eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Druckes bei großer Blutdruckamplitude, sondern auch bei Arbeit eine signifikant größere Erweiterung der Blutdruckamplitude gegenüber Normalpersonen. Solche Beobachtungen lassen sich auf Grund unserer Erfahrungen jedoch nur dann verwerten, wenn das Blutdruckverhalten während *definierter* Belastungen geprüft wird.

Arbeitsversuche mit undefinierten Belastungen, wie sie etwa in den Kreislauffunktionsprüfungen von Schellong, Rothschuh, Master u. a. verwendet wurden, erlauben dagegen keinen Hinweis auf die körperliche Leistungsfähigkeit und geben auch keine sicheren klinischen Hinweise auf pathologische Blutdruckreaktionen. Da der Blutdruck bei Arbeit, wie wir in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Hollmann sowie Hollmann, Valentin u. Venrath zeigen konnten, im wesentlichen eine Funktion der Leistung darstellt, muß jede unkontrollierbare Änderung der verlangten Leistung bei undefinierten Arbeiten wie Kniebeugen, Treppensteigen u. ä. zu einer nicht mehr zu überschauenden Variation der Blutdruckmeßwerte führen.

Berücksichtigt man nun noch, daß sich insbesondere bei kurzdauernden Arbeitsversuchen, wie sie in den obengenannten Funktionsproben gebräuchlich sind, psychogene Kreislaufänderungen am Arbeitsanfang nach unseren Erfahrungen besonders stark auswirken müssen, dann wird die etwa von Nitsch beobachtete Inkonstanz solcher Kreislaufprüfungen beim Kind verständlich. In der Untersuchungssituation kann man aber, wie wir früher gezeigt haben, das Entstehen psychogener Kreislaufreaktionen durch Affekte der Verlassenheit, Spannung u. a. nicht immer vollständig verhindern, und man sollte es daher vermeiden, aus kurzdauernden Versuchen mit undefinierten Belastungen Schlußfolgerungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit zu ziehen. *Hieraus ergibt sich somit, daß man Blutdruckmessungen bei Arbeit nur unter genau definierten Belastungen und bei genügend langer Arbeitszeit als Hilfsmittel zur klinischen Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit verwenden kann. Dabei sagt das Blutdruckverhalten allein nach unseren Untersuchungen im allgemeinen nicht viel aus und sollte darum wenigstens durch die Bestimmung der Pulsfrequenz ergänzt werden.*

Zusammenfassung

1. Nach einem Einblick in die Literatur über Methoden zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen mit Hilfe von Blutdruckmessungen wird auf Grund der früher mitgeteilten Erfahrungen über die Abhängigkeit der Blutdruckamplitude von der verlangten Leistung kritisch zu diesen Verfahren Stellung genommen. Dabei ergab sich, daß weder aus der Bestimmung des Blutdrucks in Ruhe, noch durch Beobachtung des Blutdruckverhaltens nach undefinierten Belastungen eine Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen möglich ist.

2. Auf Verfahren zur Beurteilung der orthostatischen Stabilität des Kreislaufs von Kindern und Jugendlichen wird kurz eingegangen und auf Grund der neueren Literatur eine Unterscheidung von orthostatischen Regulationsstörungen in hypotone und hypodyname Formen abgelehnt.

3. Wegen der Unsicherheit von Blutdruckmessungen bei undefinierten Belastungen wird über den Wert eines in die Arbeitsphysiologie des Erwachsenen seit langem eingeführten Verfahrens zur Prüfung der Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen im Kindesalter berichtet. Bei diesem Verfahren bestimmten wir in Anlehnung an Lehmann u. Michaelis an 95 Jungen und 100 Mädchen diejenige Leistung in mkp/sec, bei der das Produkt von Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz bei kontinuierlich steigender Belastung am Fahrradergometer den numerischen Wert 10000 erreichte. Außerdem prüften wir, ob Modifikationen dieses Verfahrens nach Liljestrand u. Zander, nämlich die Bestimmung des reduzierten AFP und die prozentuale Steigerung dieses Wertes gegenüber den Verhältnissen bei Ruhe bessere Beurteilungsmöglichkeiten gaben. Unsere Untersuchungen zeigten, daß das Grenz-AFP vom numerischen Wert 10000 sich von den genannten Verfahren relativ am besten zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit eignet.

4. Eine genaue Analyse zeigte jedoch, daß die von der Leistungsfähigkeit abhängigen Veränderungen des genannten Index im wesentlichen durch Unterschiede im Verhalten der Pulsfrequenz zustande kamen. Ein Vergleich zwischen der Leistungsbeurteilung des gleichen Personenkreises mit einem reinen Pulsindex und dem AFP zeigte zudem, daß besonders leistungsfähige Personen dann zu schlecht beurteilt werden, wenn sie am Arbeitsanfang eine psychisch bedingte überschießende Blutdruckreaktion zeigten. Außerdem ist es auf Grund unserer Untersuchungen sehr unwahrscheinlich, daß man mit der Bestimmung des AFP bei Arbeit von Kindern und Jugendlichen im Gegensatz zu den Befunden bei Erwachsenen Änderungen des Herzminutenvolumens erfassen kann. Aus diesen Gründen bietet die Bestimmung des Blutdrucks bei Arbeit keine wesentliche Ergänzung in der Leistungsbeurteilung von *gesunden* Kindern und Jugendlichen.

5. Trotzdem kann die Blutdruckmessung bei *definierter* Arbeit wichtige klinische Hinweise bei angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten bieten. Auf die besonderen Verhältnisse bei der Aortenstenose (Arbeitshypotonie) und der Aortenisthmusstenose (Arbeitshypertonie) wird näher eingegangen.

Für die Unterstützung der Untersuchungen sind wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Studienbüro für Jugendfragen zu Dank verpflichtet.

Literatur

Asmussen, E., and M. Nielsen: Cardiac output during muscular work and its regulation. Physiol. Rev. **35,** 778 (1955).

Barratt-Boyes, B. G., and E. H. Wood: Hemodynamic response of healthy subjects to exercise in the supine position while breathing oxygen. J. appl. Physiol. **11,** 129 (1957).

Baschmakoff, W. I., u. B. I. Iljin-Kakujeff: Die Berechnung von Indices für das Minutenvolumen des menschlichen Herzens bei Ruhe und Arbeit. Arbeitsphysiologie **8,** 476 (1935).

Baumann, H., u. H. Flecken: Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit des Para- und Metasympatols. Klin. Wschr. **11,** 1033 (1932).

Blasius, W.: Physikalische Kreislauffunktionsprüfung. Klin. Wschr. **27,** 84 (1949).

Bock, A. V., C. Vancaulaert, D. B. Dill, A. Fölling and L. M. Hurxthal: Studies in muscular activity. III.: Dynamical changes occuring in man at work. J. Physiol. (Lond.) **66,** 136 (1928).

Bolt, W., u. W. Klante: Das Verhalten des Herzschlagvolumens und des Herzminutenvolumens im Kindesalter. Z. Kreisl.-Forsch. **36,** 374 (1944).

Bradbury, S., and C. Eggleston: Postural hypotension: A report of three cases. Amer. Heart. J. **1,** 73 (1925).

Brehm, H., u. K. Wezler: Untersuchungen zur Frage der Kreislaufregulation des Menschen beim Wechsel der Körperlage. Z. ges. exp. Med. **120,** 481 (1953).

Brömser, Ph., u. O. F. Ranke: Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Wege. Z. Biol. **90,** 467 (1930).

Brouha, L., and C. W. Heath: Resting-pulse and blood-pressure values in relation to physical fitness in young men. New Engl. J. Med. **228,** 473 (1943).

Christensen, E. H.: Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. 4. Mitt.: Die Pulsfrequenz während und unmittelbar nach schwerer körperlicher Arbeit. Arbeitsphysiologie **4,** 453 (1931).

— Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. 5. Mitt.: Minutenvolumen und Schlagvolumen des Herzens während schwerer körperlicher Arbeit. Arbeitsphysiologie **4,** 470 (1931).

Clayton, G. W., and J. G. Hughes: Variation in blood pressure in hospitalized children. J. Pediat. **40,** 462 (1952).

Cullumbine, H., S. W. Bibile, T. W. Wikramanayake and R. S. Watson: Influence of age, sex, physique and muscular development on physical fitness. J. appl. Physiol. **2,** 488 (1950).

Dexter, L., J. L. Whittenberger, F. W. Haynes, W. T. Goodale, R. Gorlin and C. G. Sawyer: Effect of exercise on circulatory dynamics of normal individuals. J. appl. Physiol. **3,** 439 (1951).

Dill, B. D.: Physiology of Fatigue Factors and Criteria of Endurance J. Lab. clin. Med. **28**, 596 (1942).

Erlanger, J., and D. R. Hooker: An experimental study of blood pressure and of pulse-pressure in man. Johns Hopk. Hosp. Rep. **12**, 145 (1904).

Ewerbeck, H., u. K. Wechselberg: Der Kreislauf und seine Störungen. In: H. Opitz u. B. de Rudder: Paediatrie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

Feil, H., M. Petti and O. Park: The Schneider index as modified by diseases of the circulation. Amer. Heart J. **26**, 1 (1943).

Field jr., H., A. V. Bock, E. F. Gildea and F. Lathrop: J. clin. Invest. **1**, 65 (1924); zit. n. A. H. Turner (1928).

Gallagher, J. R., and L. Brouha: Dynamic physical fitness in adolescence I. Absolute physical efficiency. Yale J. Biol. Med. **15**, 657 (1943).

Gillepsie, R. D.: The relative influence of mental and muscular work on the pulse-rate and blood-pressure. J. Physiol. (Lond.) **58**, 425 (1924).

Graser, F.: Persönliche Mitteilung.

— Der Kreislauf vom Säuglings- bis zum Pubertätsalter. In F. Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Hansen, E.: Atmung und Kreislauf bei körperlicher Arbeit. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 15. Bd., 2. Hälfte S. 835. Berlin: Springer 1931.

Hellbrügge, Th., J. Rutenfranz u. O. Graf: Gesundheit und Leistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter. Stuttgart: Thieme 1960.

Herxheimer, H.: Zur Physiologie des Trainings. Z. klin. Med. **98**, 484 (1924).

— Beiträge zur Entstehung des Trainingszustandes. Z. klin. Med. **103**, 734 (1926).

Hettinger, Th., u. K. Rodahl: Ein modifizierter Stufentest zur Messung der Belastungsfähigkeit des Kreislaufs. Dtsch. med. Wschr. **85**, 553 (1960).

Hollmann, W.: Der Arbeits- und Trainingseinfluß auf Kreislauf und Atmung. Darmstadt: Steinkopff 1959.

— H. Valentin u. H. Venrath: Über Atmung und Kreislauf jugendlicher Personen während dosierter körperlicher Belastung. Sportarzt **10**, 77 (1959).

Jordan, H.: Die Korrelation des Amplitudenfrequenzproduktes mit physikalisch ermittelten Minutenvolumina. Z. Kreisl.-Forsch. **49**, 623 (1960).

Katzenberger, A.: Puls und Blutdruck bei gesunden Kindern. Z. Kinderheilk. **9**, 167 (1913).

Keuth, U., u. M. Peusquens: Die haemodynamischen Kreislaufgrößen im Säuglings- und Kindesalter. Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).

Kirchhoff, H. W.: Untersuchungen über die Kreislaufregulation der Kinder und Jugendlichen. Ärztliche Jugendkunde **52**, 129 (1960).

Krogh, A., and J. Lindhard: The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. J. Physiol. (Lond.) **47**, 112 (1913).

Lawrence, J. S., L. M. Hurxthal and A. V. Bock: J. clin. Invest. **3**, 613 (1927) zit. n. A. H. Turner (1928).

Lehmann, G.: Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart: Thieme 1953.

— Das physische Leistungsvermögen des Menschen. In E. W. Baader: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin Bd. I, S. 320. Berlin-München-Wien: Urban & Schwarzenberg 1961.

— u. H. Michaelis: Die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Arbeitsphysiologie **11**, 376 (1941).

Liljestrand, G., u. E. Zander: Vergleichende Bestimmungen des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung. Z. ges. exp. Med. **59**, 105 (1927).

Lindhard, J.: Effect of posture on the output of the heart. Scand. Arch. Physiol. **30,** 395 (1913).
— Über das Minutenvolumen des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. **161,** 233 (1915).
Master, A. M., and E. T. Oppenheimer: A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. Amer. J. med. Sci. **177,** 223 (1929).
Mathes, H. U.: Die gasanalytische und physikalische Schlagvolumenbestimmung bei Ruhe und Arbeit. Arbeitsphysiologie **10,** 668 (1938).
Müller, E. A.: Ein Leistungspulsindex als Maß der Leistungsfähigkeit. Arbeitsphysiologie **14,** 271 (1950).
— u. W. Himmelmann: Geräte zur kontinuierlichen photoelektrischen Pulszählung. Int. Z. angew. Physiol. **16,** 400 (1957).
Nitsch, K.: Untersuchungen über die Kreislaufregulation bei organisch gesunden Kindern. Mschr. Kinderheilk. **96,** 296 (1948/49).
Ohr: Das Verhalten des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz nach Körperarbeit beim Sportler, beim Gesunden, beim Basedowkranken und beim Vasoneurotiker. Med. Dissertation Breslau (1937) zit. n. H. Rieger.
Rieger, H.: Beurteilung des Kreislaufes bei Jugendlichen. Arch. Kinderheilk. **118,** 123 (1939).
Robinow M., F. Hamilton, R. Woodbury and P. Volpitto: Accuracy of clinical determination of blood pressure in children. Amer. J. Dis Child. **58,** 102 (1939).
Rothschuh, K. E.: Die Regulationsprüfung des Kreislaufs (eine einfache Kreislauffunktionsprobe). Münch. med. Wschr. **84,** 1975 (1937).
Rushmer, R. F.: Constancy of stroke volume in ventricular response to exertion. Amer. J. Physiol. **196,** 745 (1959).
Rutenfranz, J., u. Th. Hettinger: Untersuchungen über die Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit von Lebensalter, Geschlecht und körperlicher Entwicklung. Z. Kinderheilk. **83,** 65 (1959).
— Th. Hellbrügge, K. Stehr, Ch. Hocke u. R. Hocke: Über den Einfluß des Filmerlebnisses auf das Pulsverhalten von Kindern. Ein Beitrag zur Labilität des kindlichen Pulses. Z. Kinderheilk. **84,** 522 (1960).
— Th. Hellbrügge u. E. Keilhacker: Über das Verhalten des Blutdrucks von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und in Ruhe. I. Mitt.: Veränderungen des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit. Z. Kinderheilk. **85,** 317 (1961).
Schellong, F.: Über einige Vorgänge bei der Kreislaufregulation und ihre Verwertung für eine praktische Funktionsprüfung. Münch. med. Wschr. **79,** 1176 (1932).
— Störung der Kreislaufregulation, ein neues Symptom bei Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. **10,** 100 (1931).
— Arterielle Hypotension. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. **45,** 143 (1933).
— Funktionsprüfung des Kreislaufs als Untersuchungsmethode. Klin. Wschr. **15,** 361 (1936).
— u. M. Heinemeier: Über die Kreislaufregulation in aufrechter Körperstellung und ihre Störungen. I. Mitt. Z. ges. exp. Med. **89,** 49 (1933a).
— — Über die Kreislaufregulation in aufrechter Körperstellung und ihre Störungen. II. Mitt. Gute Regulation und Übergang zum Kollaps. Z. ges. exp. Med. **89,** 61 (1933b).
— u. B. Lüderitz: Regulationsprüfung des Kreislaufes: Funktionelle Differentialdiagnose von Herz- und Gefäßstörungen. Darmstadt: Steinkopff 1954.

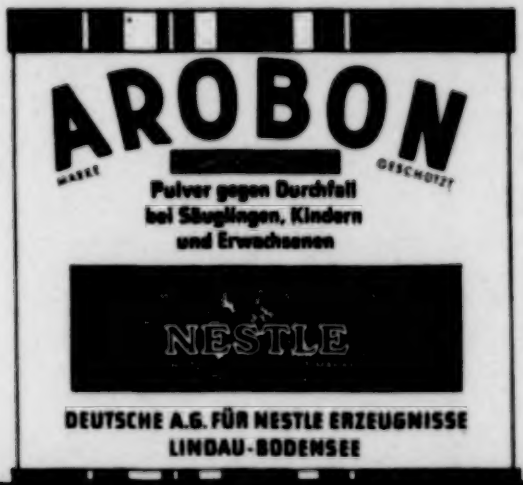
Schirger, A., E. A. Hines, G. D. Molnar and J. E. Thomas: Orthostatic hypotension. Proc. Mayo clin. **36,** 239 (1961).
Schmidt-Voigt, J.: Das Körperbild im Reifungsalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **64,** 995 (1945).
Schneider, E. C.: A cardiovascular rating as a meashure of physical fatigue and efficiency. J. Amer. med. Ass. **74,** 1507 (1920).
Schneider, E., and C. Crampton: The cardiovascular responses of preadolescent boys to muscular activity. Amer. J. Physiol. **114,** 473 (1936).
Schrumpf, P.: Klinische Herzdiagnostik. Berlin: Springer 1919.
Taylor, S. H., and K. W. Donald: Circulatory studies at rest and during exercise in coarctation of the aorta before and after operation. Brit. Heart J. **22,** 117 (1960).
Turner, A. H.: The circulatory minute volumes of healthy young women in reciining, sitting and standing positions. Amer. J. Physiol. **80,** 601 (1927).
— The adjustment of heart rate an arterial pressure in healthy young women during prolonged standing. Amer. J. Physiol. **81,** 197 (1927).
— Personal character of the prolonged standing circulatory reaction and factors influencing it. Amer. J. Physiol. **87,** 667 (1928).
Wezler, K., u. A. Böger: Die Dynamik des arteriellen Systems. (Der arterielle Blutdruck und seine Komponenten.) Ergebn. Physiol. **41,** 291 (1939).

Dr. Dr. J. Rutenfranz, Professor Dr. Th. Hellbrügge,
Universitäts-Kinderpoliklinik, München 15, Pettenkoferstraße 8a

AROBON® ›Nestle‹ ist jetzt gebrauchsfertig. Ein neues Herstellungsverfahren gestattet die Anwendung von AROBON® ›Nestle‹ ohne vorheriges Kochen. Dieser technische Fortschritt konnte ohne Änderung der Formel bewirkt werden. Alle ausgezeichneten vorbeugenden und heilenden Eigenschaften bleiben voll erhalten.

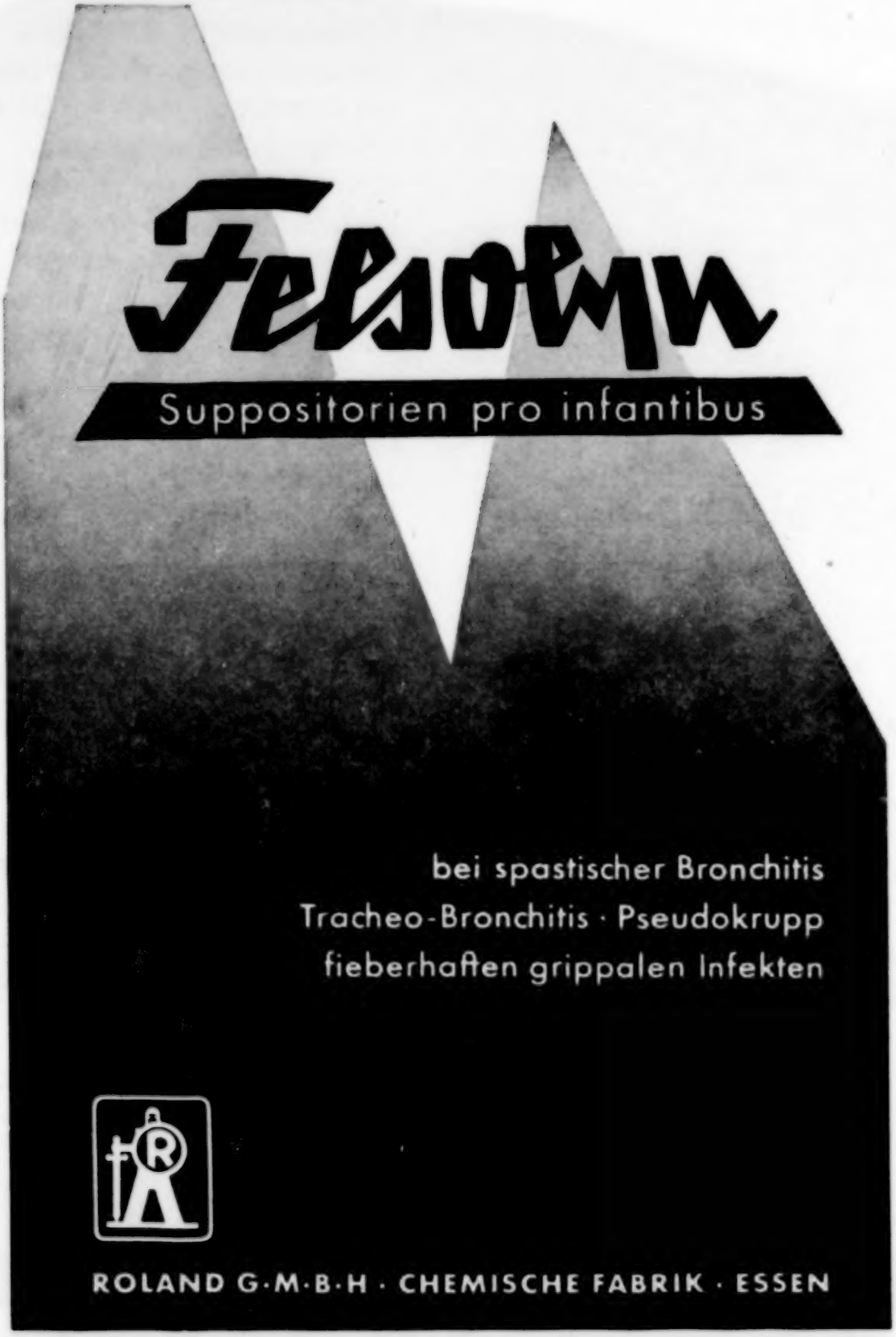
jetzt gebrauchsfertig

Das natürliche, zuverlässige Antidiarrhoicum in Prophylaxe und Therapie:



AROBON®

gebrauchsfertig



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei der Firma Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany.